BÖLÜM-1: TEMEL MİKROBİYOLOJİ

MİKROORGANİZMALARIN SINIFLANDIRILMASI

1. SELLÜLER MİKROORGANİZMALAR:

a. Ökaryotik Mikroorganizmalar:

- ☑ **Tek Hücreliler (>2 μm):** Protozoonlar, maya mantarları
- ☑ **Çok Hücreliler:** Helmintler, küf mantarları

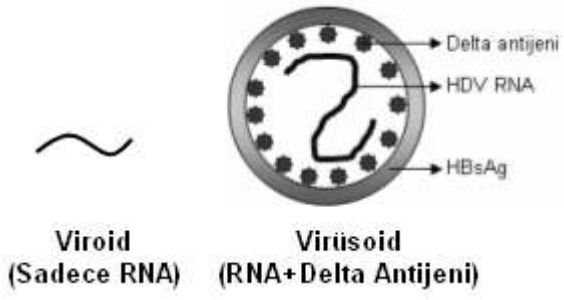
b. Prokaryotik Mikroorganizmalar (0.2-5 μm): Bakteriler

2. ASELLÜLER MİKROORGANİZMALAR:

a. Virüsler (20-400 nm)

b. Viroidler, virüsoidler (<5 nm):

- ☑ **Kapsidsiz**, tek sarmal, kısa RNA molekülleridir.
- ☑ Nükleazlara dirençlidir.
- ☑ Genomları herhangi bir proteini kodlayamaz.
- ☑ **Hepatit D virüsü** (HDV) ise delta antijenini (HDAg) de kodlar (virüsoid).



c. Prionlar (≅ 5 nm): Nükleik asit içermeyen, nükleazlara ve ultraviyole ışınlarına dirençli, siyaloglikoprotein (amiloid) yapılardır. İki tür prion bilinmektedir:

- ☑ **Sellüler Prionlar (PrP^c):** İnsanların sinir hücrelerinde sentezlenen yapılardır. Hücrelerin yüzeyinde bulunurlar. Fazla sayıda alfa sarmal ve az oranda düz beta yapraklar içerirler. İnsanda, 20. kromozomun kısa kolunda kodlanırlar. İmmünojen değildir, antikor sentezini uyarmazlar. Repolarizasyonun sürdürülmesinden sorumludur.
- ☑ **Patojen Prionlar:** PrP^c ile aynı aminoasit diziliminde olmakla birlikte, bazı bölümlerinde helikal yapısı düzleşmiş ve sertleşmiş, beta yaprak oranı artmış prionlardır (Scrapie prion proteinleri, **PrP^{Sc}**). Aminoasit farklılığı bulunmadığı için, insanda bunlara karşı da **antikor veya inflamasyon gelişimi söz konusu değildir**. Kıvam ve üç boyutlu görünüm (konformasyon) farkları nedeniyle doğal proteazlara dirençli hal alırlar. Direnç özellikleri:
  - Kuru hava ile sterilizasyona,
  - 138^0C'da 60 dakikada otoklav sterilizasyonuna,
  - 121^0C'da 4.5 saatte otoklav sterilizasyonuna ve
  - Deterjanlara dirençlidirler.

  Kontamine tıbbi aletlerin; en az bir saat süre ile 1 N NaOH içinde bekletilmesi ve sonra normalden daha uzun süre (bir saat) otoklav sterilizasyonundan geçirilmesi önerilmektedir.

SELLÜLER VE PATOJEN PRİONLAR ARASINDAKİ FARKLAR		
	Sellüler (PrP^c)	**Patojen (PrP^{Sc})**
Şekil	Çoğunlukla helikal (α sarmal) yapıdadır	Fazlaca düz (β yaprak) bölgeler içerir
Yapı	Yumuşak amiloid	Sert amiloid

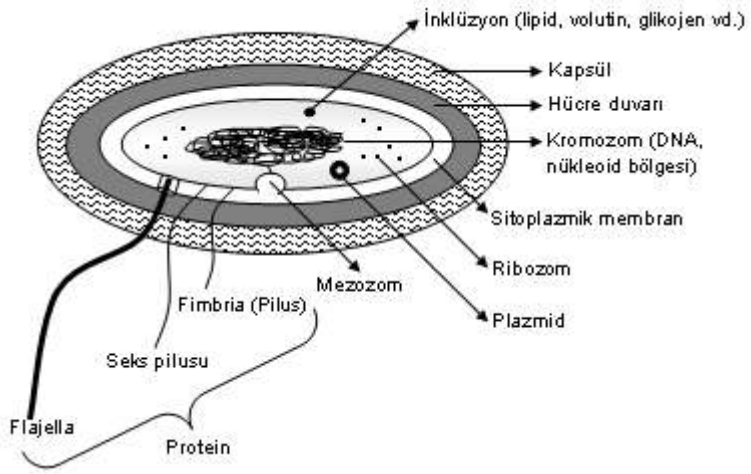
İnsan proteazlarına	Duyarlı	Dirençli

ÖKARYOTİK VE PROKARYOTİK MİKROORGANİZMALAR ARASINDAKİ YAPISAL FARKLAR		
ÖZELLİK	**ÖKARYOT**	**PROKARYOT**
DNA	Histon proteinleri ile birbirine bağlanmış çok sayıda doğrusal ipçik	Bir tek, kapalı çembersi ipçiktir, histon içermez
Ribozomlar	80 S (60S+40S)	70 S (50S+30S)
Sitoplazmik membranda sterol	İçerir	Mikoplazma hariç yoktur
Hücre duvarı	Funguslarda selülöz, kitin, mannan, glukandan ibarettir; hayvan ve protozoonda yoktur	Peptidoglikan içerir, mikoplazmada bulunmaz.
Mitokondriyon	Kendi ribozomu (**bakteriler gibi 70S**) ve çift sarmal, sirküler bir DNA genomu var; yağ asidi, karbonhidrat ve aminoasid oksidasyonu yapar	Bulunmaz
Golgi cihazı	ER'de sentezlenen proteinlerin glikozillenmesi (**glikoprotein**) ve lipidlenmesi (**lipoprotein**); sekretuvar veziküllerin dışarı boşaltılması (**ekzositoz**)	Bulunmaz
Endoplazmik retikulum	**Granüllü (GER):** Ribozomlu; protein sentezi, iletimi; insanda MHC'ler **Düz (DER):** Glikojen, lipid ve steroid sentezi ve iletimi	Bulunmaz

TEMEL BAKTERİYOLOJİ

TIPTA ÖNEMLİ BAZI BAKTERİLERİN LİSTESİ VE MORFOLOJİLERİ			
GRAM POZİTİF BAKTERİLER		**GRAM NEGATİF BAKTERİLER**	
KOK	Stafilokok, streptokok	**DİPLOKOK**	Neisseria, Moraxella
DİPLOKOK	(A dışı streptokok) Pnömokok, enterokok, Grup B streptokok	**BASİL**	Enterobacteriaceae Campylobacter Pseudomonas Acinetobacter Bacteroides Legionella
BASİL	Bacillus (sporlu, aerop) Clostridium (sporlu, anaerop) Mycobacterium Actinomyces, Nocardia Corynebacterium Listeria	**KOKOBASİL**	Brucella, Bordatella Haemophilus Francisella, Pasteurella

BAKTERİ HÜCRESİNİN YAPISI



NÜKLEUS

Tek bir kromozomdan ibarettir. DNA kapalı, çembersel, çift sarmal bir zincirdir. **DNA jiraz** (topoizomeraz II) enzimi, kromozomun süpersarmal hale gelmesini sağlar. Kinolonların etki bölgesidir.

Septal mezozom: Bakteri DNA'sının tutunduğu yerdir. Hücre bölünmesi buradan başlar.
Lateral mezozom: Plazmid eşletilmesi, beta laktamaz enzim sentezi ve spor oluşumunda görev alır.

SİTOPLAZMİK MEMBRAN

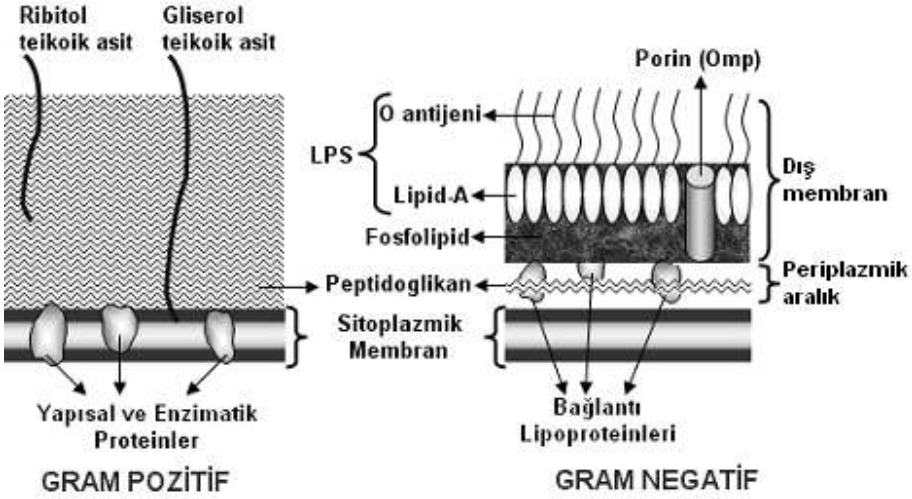
Lipoproteindir. Başlıca görevleri şunlardır:

- Seçici geçirgendir.
- Oksidatif fosforilasyon eylem bölgesidir.
- Hidrolitik ekzoenzimlerin ve ekzotoksinlerin ekskresyonunu düzenler
- Enzimlerin sekresyonu buradan yapılır.
- Biyosentez: Hücre duvarı sentezinin son aşamasında kullanılacak olan enzimler de sitoplazmik membranda yer alır. Sitoplazmada yapımı tamamlanan öncü maddeler burada birleştirilerek hücre duvarı sentezi tamamlanır.
- Kemotaksi ve duyusal olaylar için gerekli reseptörler burada bulunur.

- Lipofilik ve hidrofilik maddeler içeren deterjanlar sitoplazmik membranı tahrip eder, hücre ölür.
- Polimiksinler de bu deterjanlarla yapısal benzerlik gösterirler. Sitoplazmik membranın temel yapısal komponenti olan **fosfatidil-etanolamin**'i selektif olarak tahrip ederler.
- Nalidiksik asit ve novobiosin sitoplazmik membrandaki biyosentezi bozar. DNA sentezini inhibe eder.

Hücre Duvarı

Seçiciliği bulunmayan (non-selektif) bir geçirgenlik söz konusudur.



Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı:

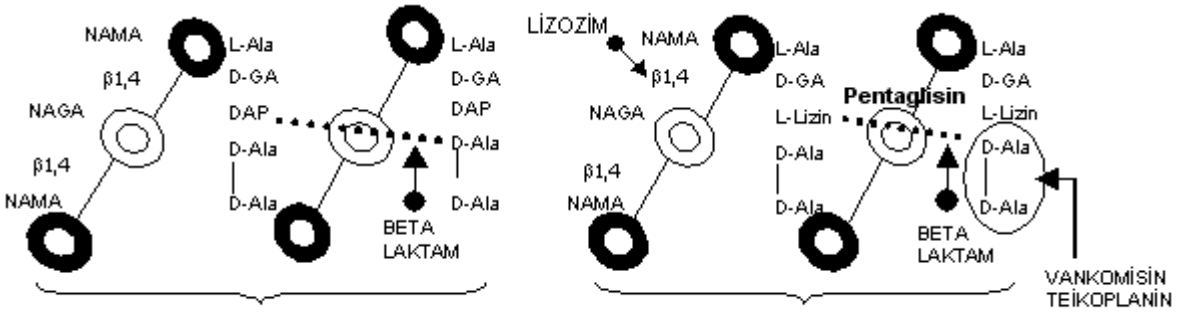
TEİKOİK ASİTLER

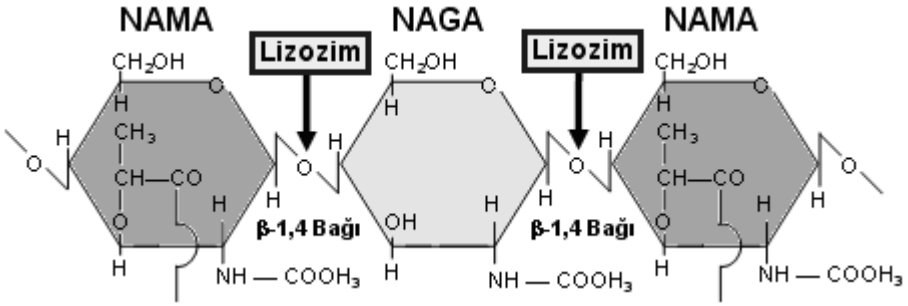
- **Ribitol teikoik asit:** Hücre duvarı içinden başlar. Çoğu gram pozitif bakteride bulunur.
- **Gliserol teikoik asit:** Sitoplazmik membran glikolipidlerinden dışa uzanır Tüm gram pozitif bakterilerde bulunur. Gram pozitif bakterilerin en önemli **yüzeyel antijenik determinantıdır**.
- Teikoik asitler, memeli fibronektinine yapışmayı sağlarlar, bakteriyofaj reseptörüdürler.

Gram negatif bakterilerin hücre duvarı: İki yapıdan ibarettir.

- **Periplazmik aralık:** Gram negatif bakterilere özgü bir yapıdır. İçinde peptidoglikan tabaka ve periplazmik jel bulunur. Periplazmik jel, bakteri metabolizmasında görevli enzimleri ve beta laktamaz ve aminoglikozid fosforilaz gibi direnç enzimlerini içerir. Transpeptidasyonda görev alan **PBP'ler** sitoplazmik membranın hücre duvarı tarafındaki yüzüne otururlar.
- **Dış membran:** Üç önemli yapı içerir.
  a) **Fosfolipid tabaka**
  b) **Lipopolisakkarid (LPS) tabaka:** Gram negatif bakterilerin **endotoksini** ve antijenik yapısıdır.
     - Dış membrana gömülü halde bulunan parçaya **Lipid-A** denir. Gram negatif bakteri endotoksininin toksisitesinden sorumludur.
     - Lipopolisakkarid tabakanın, hücre duvarının dışına doğru uzanan diğer parçasına **polisakkarid tabaka** (O antijeni, somatik antijen, majör yüzey antijeni) adı verilir.
  c) **Porin proteinleri:** Dış membranı boydan boya geçen kanalcıklardır (dış membran proteinleri, Omp). Bakteriyofajların ve seks piluslarının reseptörüdür. Porinler, vankomisin gibi büyük moleküllü antimikrobiyallerin hücre içine geçişini yavaşlatırlar, önlerler; duvardaki aşırı lipid de vankomisinin yapısını bozar. Küçük bir molekül olan imipenem ise çoğu bakterinin porinlerinden kolayca penetre olabilir.

Peptidoglikan (murein) tabaka: Bakterilere özgüdür; diğer canlılarda bulunmaz. Gram negatif bakterilerde genelde tek katlı, gram pozitif bakterilerde ise çok katlıdır.





LİZOZİM

Organizmanın nonspesifik bağışık yanıt elemanlarındandır. İnsanların idrar ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) hariç; ter, göz yaşı, süt ve mukus gibi salgılarında ve nötrofillerin fagozomları içinde bulunur. Yumurta akında da mevcuttur.

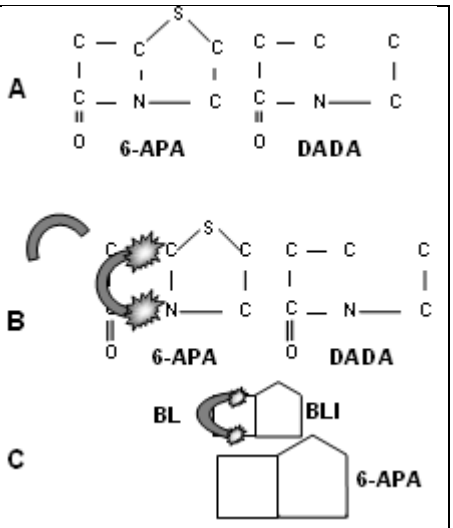
- Özellikle peptidoglikan tabakası çok katlı olan **gram pozitif** bakteriler üzerine etkilidir.
- Ardışık NAMA ve NAGA moleküllerini birbirine bağlayan **β-(1,4) glikozid bağlarını** koparır.
- Bakterilerin yüzeyine yapışarak negatif yüklerini azaltır. Fagosite edilmelerini kolaylaştırır.

TRANSPEPTİDASYON

Hücre duvar sentezinin 3. ve son aşamasıdır. **Transpeptidaz**, endopeptidaz ve karboksipeptidaz ismindeki enzimlerce yerine getirilir. Bu enzimler, beta laktam antimikrobiyallerin ana hedefidir (PBP).

BAKTERİLERLE ÖLÜM DANSI

İnsanın 1. Hamlesi: Beta laktam halkası içeren antimikrobiyallerin etki mekanizması, **moleküler benzerlik** temeline dayanır. Penisilin ve bir ölçüde sefalosporinlerin ana çatısını oluşturan 6-aminopenisillanik asit (**6-APA**), D-alanil D-alanin (**DADA**) molekülüne benzerlik gösterir (Şekil-A). Bu antimikrobiyaller sadece **bölünmekte olan bakterilere** etkilidir. Peptidoglikan sentezinin tamamlanmasına son aşamada engel olurlar. Penisilin ve sefalosporinler, murein tabakayı hidrolize eden bakteriyel otolizinlerin (hidrolazların) inhibitörlerini bloke ederek de antibakteriyel etkinlik gösterirler.



Bakterinin 1. Hamlesi: Bu moleküler benzerliği bozmak için; meningokoklar hariç gram negatif bakteriler, stafilokoklar ve enterokoklar beta laktamaz (BL) üretirler. 6-APA molekülünün beta laktam halkasının siklik amid bağlarını kırarlar (Şekil-B).

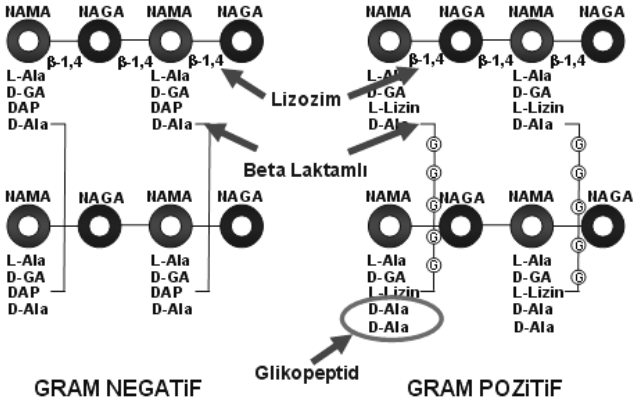
İnsanın 2. Hamlesi: BL için 6-APA molekülünden daha cazip moleküllerin (BL inhibitörleri, BLI) kullanılmasıyla, 6-APA'nın şekli bozulmamış olur (Şekil-C).

Bakterinin 2. Hamlesi: Yeni PBP'ler sentezleyebilecek mutasyonu gerçekleştiren bakterilerde artık 6-APA benzerliği krizi yaşanmaz. **PBP değişimi** ile kazanılan direnç, stafilokoklarda, yakın zamanda da viridans streptokoklar, pnömokoklar, enterokoklar ve gonokoklarda tanımlanmıştır. Bunun en ağır şekli, S.aureus tarafından başarılmıştır (metisiline dirençli S.aureus, **MRSA**). MRSA, çok farklı PBP'ler üreterek tüm beta laktam yapılı antimikrobiyallere dirençli hale gelmiştir.

İnsanın 3. Hamlesi: Yeni hedef PBP'nin bağlanma yeri olan DADA'dır. DADA, glikopeptidlerin (vankomisin, teikoplanin) yapışma bölgesidir. Böylece çapraz bağların oluşması engellenmiş olur.

Bakterinin 3. Hamlesi (ŞAH): Glikopeptid tehdidini yoğun olarak yaşayan enterokoklar ve S.aureus, DADA'yı değiştirmiş ve yerine D-alanil D-laktat (DADL) ya da D-alanil D-serin (DADS) koymuştur (VRE, VRSA).

İnsanın 4. Hamlesi (MAT): Bu çok dirençli stafilokok ve enterokoklara karşı protein sentezini inhibe eden ketolid (**telitromisin**) ve en yeni olarak da oksazolidinonlar (**linezolid**) kullanılmaktadır.



PROTOPLAST, SFEROPLAST, L FORMU

- Lizozim ve peptidoglikan sentez inhibitörü varlığında hücre duvarını kaybederler.
- Ozmotik dengede bir sorun olmadıkça yaşamlarını sürdürebilirler.
- Bakteri filtrelerinden geçebilirler.
- Tehdit ortadan kalkınca duvar sentezine tekrar başlayabilirler.
- Gram pozitif bakteriler tüm duvar yapılarını kaybederler (**protoplast**). Gram negatif bakteriler ise hücre duvarını tümüyle yitirmezler (**sferoplast**).
- Bazı bakteriler bölünebilme yeteneklerini korurlar. Bunlara **L (Lister) formu bakteriler** adı verilir.

ANTİ-KAPSÜL ANTİKORLAR VE DALAK

- Kapsül, iyi bilinen bir **virülans faktörüdür**.
- Bakteri içine antimikrobiyallerin girişine ve alternatif kompleman aktivasyonuna engel olur.
- Pnömokoklar, Haemophilus influenzae tip b başta olmak üzere kapsüllü bakteriler için en önemli fagositik hücreler **dalak makrofajlarıdır** → Sunum → IgG_2 sentezi sağlanır.
- Splenektomi planlanan hastalar, en kötü olasılıkla operasyondan iki hafta önce virülan pnömokok kökenlerine karşı immünize edilmelidir.

SLIME TABAKA VE GLİKOKALİKS

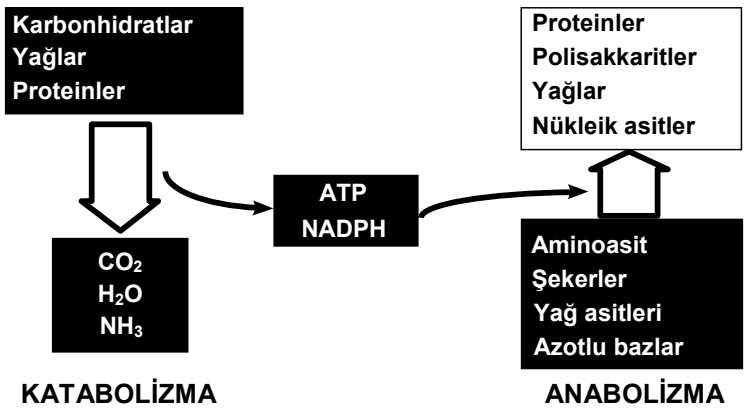
- Staphylococcus epidermidis, slime tabakası ile organizmada bulunan **protezler ve invazif kateterlere** yapışır.
- Streptococcus mutans gibi viridans streptokoklar dekstran ve levan oluştururlar. Bunlar, bakterinin **diş minesi** ve **endokartta önceki inflamasyon nedeni ile gelişmiş olan sikatrisyel doku** gibi deskuame olmayan yapılara yapışmasından sorumludurlar.
- Propionibacterium acnes → Staphylococcus epidermidis gibi slime tabakalı → Protez infeksiyonu.

EK YAPILAR

- **Hareket Organelleri:** Bakteriler flajellalarla hareket ederler.
- **Fimbria (Pilus):** Konak hücresine ve değişik yüzeylere yapışmasında önemli rol oynarlar. İçi boş, boru şeklinde bir pilus olan **seks (fertilite, F) pilusları** ise iki bakteri arasındaki adezyonda (konjugasyonda) ve gen aktarımında görev alır.
- **Endosporlar:** Clostridium ve Bacillus cinsi içinde yer alan bakterilerde bulunur. Bunlar, ortamdaki beslenme ve metabolizma koşulları uygunsuz hale gelmiş ise endosporlu forma dönüşürler. Örneğin Clostridium türleri ortamda oksijen varlığında, oksidasyon olgusundan zarar görmemek için bu çareye başvururlar. Bacillus türleri ise ortamdaki uygunsuz beslenme ve pH koşullarından sakınmak için spor formuna dönüşürler. Dehidrate olurlar, metabolizmalarını durdururlar. Kendi ürettikleri bir şelatör olan **dipikolinik asit** ile ortamdaki kalsiyumu tutarlar. En güçlü sporisidal dezenfektanlar, **alkolik hipoklorid** ve **gluteraldehittir**. Bacillus türlerinin sporları bakterinin şeklini bozmazlar. Clostridium türlerinde ise hücre duvarını aşarak şişkinlikler halinde görülürler.
  - **Santral spor:** Bacillus anthracis ve bazı Clostridium perfringens kökenleri
  - **Terminal spor:** Clostridium tetani
  - **Subterminal spor:** Diğer gazlı gangren etkenleri ve Bacillus türleri

BAKTERİ METABOLİZMASI

Çoğu bakteri, yaşamını sürdürebilmek için gereksinim duyduğu karbon kaynaklarını dışarıdan ya da başka canlılardan elde eder. Dış dünyadan edindikleri organik maddeleri yıkarak enerji ve yapıtaşları sağlarlar, yani dışbeslektirler (**organotrof, heterotrof**). İnsan patojeni bakteriler "**kemosentetik, organotroftur**". Klamidyalarda ise enerji sağlayacak metabolik etkinlikler bulunmaz.



Organik maddeler, bakteri hücresi dışına salınan enzimlerle (ekzoenzim) yapı taşlarına kadar parçalanırlar. Daha sonra sitoplazmik membran tarafından ya pasif diffüzyon veya aktif transport ile hücre içine alınırlar. Sonrasında parçalama eylemi sitoplazmik enzimlerle (endoenzim) sürdürülür (**katabolizma**).

Elde edilen kimyasal enerji, yüksek enerji fosfat bağları ile ve ayrıca asetil KoA şeklinde depolanır. Bu enerji ve elde edilen yapı taşları, gerekli maddelerin yapımında (**anabolizmada**) kullanılır.

Metabolizmada Oksijenin Önemi

1. **Zorunlu aerop:** Son H^+ alıcısı, havanın O_2'sidir (Vibrio cholerae, Bacillus anthracis, Bacillus subtilis, Mycobacterium tuberculosis, çoğu Brucella türü vb.).
2. **Zorunlu anaerop:** Bu tip bakteriler O_2 varlığında ölürler (Clostridium, peptokok, peptostreptokok, Fusobacterium).
   - **Fermentasyon:** $R_1H_2 + R_2 \rightarrow R_1 + R_2H_2$ (R_1 ve R_2 çeşitli organik maddelerdir).
   - **Anaerop soluma:** Piruvik asitten; nitrat, sülfat ve karbonat redüksiyonu ile sonuçta NH_3, H_2S ve CH_4 oluşur. $EVH_2 + İEA \rightarrow EV + İEAH_2$ (İEA: İnorganik EA).

SOD

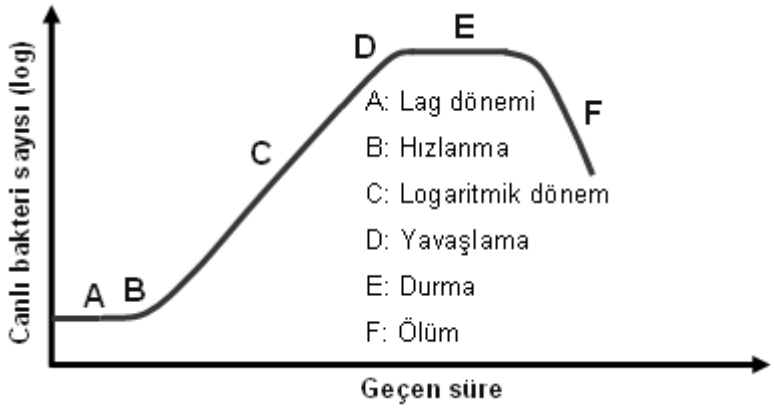
$2O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Katalaz

$H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$

3. **Fakültatif Anaerop:** Hem O_2'li ortamda soluyan, hem de O_2'siz ortamda fermentasyon yapabilen bakterilerdir (enterik bakteriler, streptokoklar).
4. **Mikroaerofil:** Çok az miktardaki O_2 ile üreyebilirler (Brucella abortus, Camylobacter jejuni vb.).

BAKTERİLERİN ÜREME DÖNEMLERİ

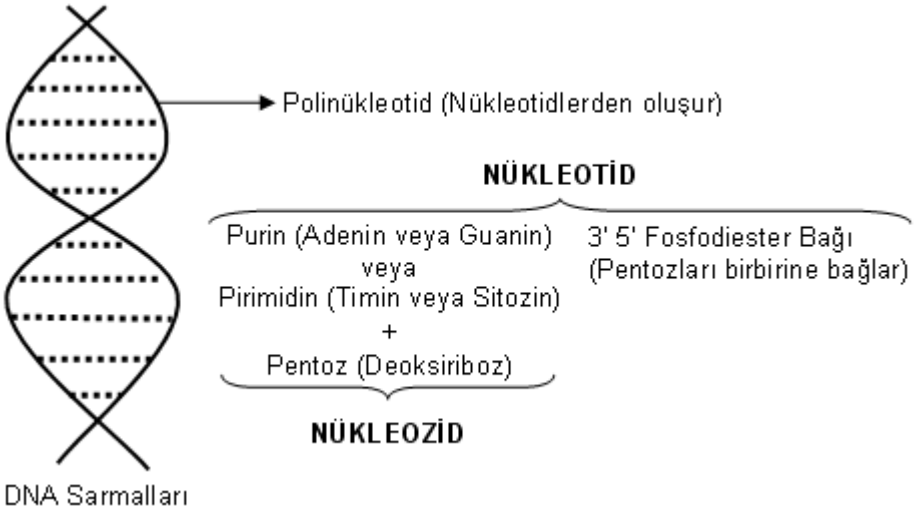


Logaritmik (Log, eksponensiyal) dönem en hızlı üreme dönemidir. Bakteri bu dönemde en küçüktür. Antiseptik ve antimikrobiyallerin en etkili olduğu dönemdir.

Virüsler, klamidyalar ve riketsiyalar canlı hücreli doku kültürleri dışında üretilemezler. Mycobacterium leprae ve Treponema pallidum ise canlı hücreli veya cansız besiyerlerinde üretilemezler.

Bu kaynak DrTus.com sitesinde yayınlanmaktadır….

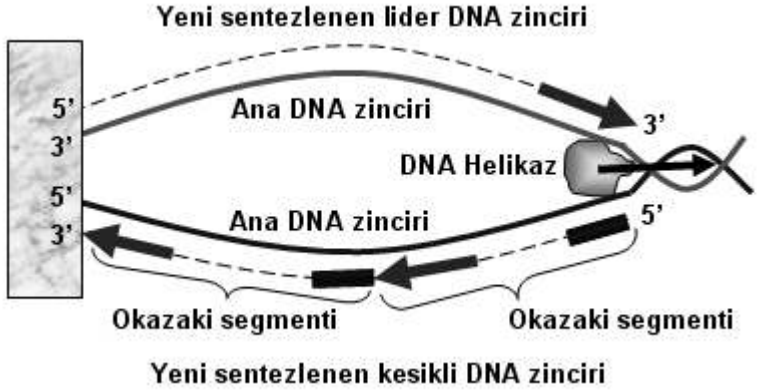
BAKTERİ GENETİĞİ



DNA HİBRİDİZASYONU TEKNİKLERİ

- Bakteri DNA'sı replikondur. Diğerleri; RNA, plazmid ve bakteriyofajlardır.
- 100^0C'nin altındaki bir ısıda iki DNA ipçiği birbirinden ayrılır. Bilinen bir bakteriye ait DNA ipçiği, akrabalık derecesi araştırılan diğer bir bakterinin DNA ipçiği veya RNA'sı ile karşılaştırıldığında, saptanan birleşme oranları, akrabalık derecesini ortaya koyar.
- En duyarlı yöntem, iki mikroorganizmanın **DNA ve ribozomal RNA (rRNA) karşılaştırmasıdır**.
- **rRNA küçük alt birimi (16S)**, mutasyondan en az etkilenen genetik materyaldir.
- Dokularda mikroorganizmaların genetik materyallerinin araştırılmasına ise **in situ hibridizasyon** adı verilir.

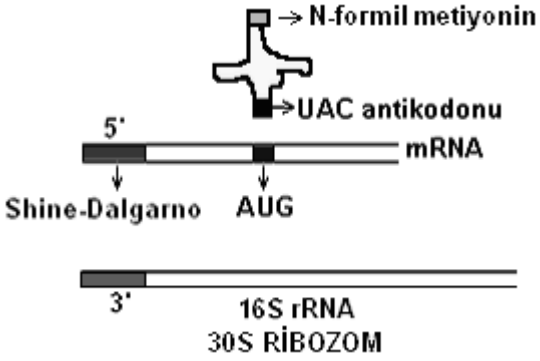
BAKTERİLERDE DNA SENTEZİ



DNA SENTEZİNDE ROL ALAN BAŞLICA ENZİMLER VE ETKİNLİKLERİ

- **Topoizomeraz II** … Sarmali rahatlatır
- **DNA helikaz** … Sarmali açık tutar
- **DNAp III** … Yeni DNA'yı 5' → 3' yönünde sentezler
- **Primaz** … Atlama taşı konumundaki primer RNA'ların yapımını sağlar
- **DNAp I** … Görevi biten primer RNA'yı zincirden uzaklaştırır, yerini DNA ile doldurur
- **Ligaz** … Okazaki segmentlerini birbirine bağlar

BAKTERİLERDE PROTEİN SENTEZİ



- Ribozomun **30S alt birimine oturarak** ilk tripletin okunmasını ve böylece başlangıç kompleksinin oluşmasını engelleyen … **Aminoglikozid**
- Ribozomun **50S parçasındaki P bölgesine** oturan; N-formil metiyonin-tRNA'nın peptidil (P) oluğuna yerleşebilmesini, sonuçta başlangıç kompleksinin oluşmasını engelleyen … Oksazolidinon (**linezolid**)

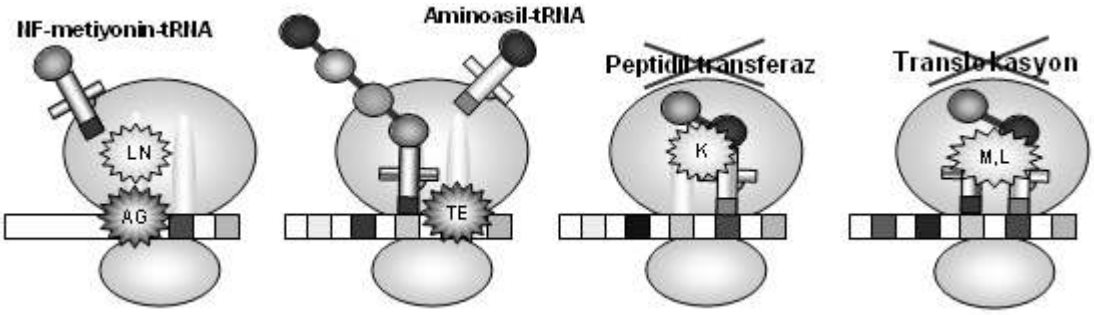
BAŞLANGIÇ KOMPLEKSİNİN ÖNLENMESİ

- 30S ribozomal alt birime yapışarak … Aminoglikozid
- 50S ribozomal alt birime yapışarak … Linezolid

30S ribozoma bağlanarak tRNA'nın akseptör (A) oluğuna yapışmasını **tetrasiklinler** engeller.

Peptidil transferaz etkinliği **kloramfenikol** ile, translokasyon eylemi ise **makrolid ve linkozamid** yapılı antimikrobiyallerce engellenebilmektedir.

İnsan hücrelerinin protein sentezindeki translokasyon eyleminde görev yapan eUF-G, **difteri toksininin** etki bölgesidir. Toksinin direkt destrüktif etkisi ile bütünlüğü bozulan insan hücreleri, yine toksinin eUFG'yi inhibe etmesi nedeniyle onarılamaz. Benzer durum, Pseudomonas aeruginosa ekzotoksin-A ile de geliştirilir.



NF: N-formil, **AG:** Aminoglikozid, **LN:** Linezolid, **TE:** Tetrasiklin, **K:**Kloramfenikol, **M, L:** Makrolid, Linkozamid

PLAZMİDLER

a) **F plazmidi:** Büyük, fertilite plazmididirler. İçerdikleri tra genleri ile **seks piluslarını** kodlarlar.

b) **F' plazmidi:** F pilusu + bakteri DNA parçası.

c) **Kol (bakteriosin) plazmidleri:** Bazı bakterilerce, aynı ortamda yaşamakta olan diğer türden bakterileri öldürmek amacı ile salınan enzim ya da toksinlere **bakteriyosin** denir.

d) **Direnç plazmidleri:** Antimikrobiyal direncini aktaran 50 genlik küçük plazmidlerdir.

Plazmidlerin bakterilerde neden oldukları başlıca olaylar şunlardır::

- Antimikrobiyallere, ağır metallere, antiseptiklere ve ultraviyole ışınlarına direnç
- Toksin üretimi:
  - Staphylococcus aureus epidermolitik toksini
  - Bacillus anthracis toksinleri
  - Tetanospazmin
  - Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC) toksinleri
- Escherichia coli'de kapsül yapımı
- Hemolizin, koagülaz, üreaz ve proteaz enzimlerinin yapımı
- Metabolik etkinliklerin değiştirilmesi
- Stafilokoklarda boya maddesi üretimi
- A grubu streptokoklarda fimbrial M proteini üretimi

BAKTERİYOFAJLAR

- Gram pozitif bakterilerde **teikoik asitler**, gram negatiflerde ise **porinler** bakteriyofaj reseptörleridir.
- Bazı bakteriyofajlar bakteri DNA'sına integre olurlar (**ılımlı faj**). Bu bakteriye **lizojenik bakteri**, faja ise **profaj** denir.
- Faj DNA'sı bakteri DNA'sından ayrılabilirse bağımsız olarak çoğalmaya başlar ve bakteriyi eritir (**virülan faj**).
- Bakteriyofajların DNA'larında, **bakteriyel ekzotoksin genleri** bulunur.
- Bakteriyofajlar, bazı bakterilerin (stafilokoklar, Pseudomonas türleri, Brucella türleri, Salmonella türleri, Vibrio cholerae vb.) tiplendirilmesinde kullanılır.

PLAZMİD VE BAKTERİYOFAJLARCA KODLANAN TOKSİNLER	
Plazmidlerce kodlanan bakteri toksinleri	
Bakteri	**Toksin**
Enterotoksijenik Escherichia coli	Isıya duyarlı ve ısıya dirençli enterotoksin
Bacillus anthracis	Protektif antijen, ödem faktör, letal faktör
Staphylococcus aureus	Epidermolitik toksin
Clostridium tetani	Tetanospazmin
Bakteriyofajlarca kodlanan bakteri toksinleri	
Bakteri	**Toksin**
Corynebacterium diphtheriae	Difteri ekzotoksini
Streptococcus pyogenes	Eritrojenik toksin
Clostridium botulinum	Botulizm nörotoksini
Enterohemorajik Escherichia coli	Shiga-like toksin
Vibrio cholerae	Kolerajen

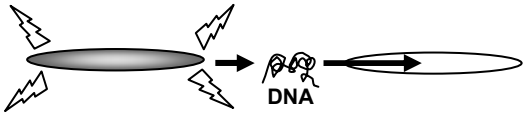
TRANSPOZONLAR

- Transpozonlar, aynı bakteri içindeki replikonlar arasında gen aktarımı yapabilen, lineer, çift zincirli DNA parçalarıdır (**sıçrayan genler**). Bakteri DNA'sı içinde bir bölgeden başka bir bölgeye veya bakteri DNA'sından aynı bakteri içindeki diğer replikonlara (plazmid ya da bakteriyofaja), bir plazmitten diğer bir plazmide, bir plazmitten bakteri DNA'sına geçebilirler.
- Plazmid ve bakteriyofajların aksine bakteri DNA'sından bağımsız olarak replike olamazlar; yani **replikon değildirler**.
- Replikonlar aracılığı ile **çoğul antimikrobiyal direnç genlerini** veya toksin ve enzim salgılattırıcı genleri başka bir bakteriye taşıyabilirler.
- Daha küçükleri → IS elementler (gen silme, transpozisyon, eksizyon.

Bu kaynak DrTus.com sitesinde yayınlanmaktadır….

BAKTERİLER ARASI GENETİK AKTARIM

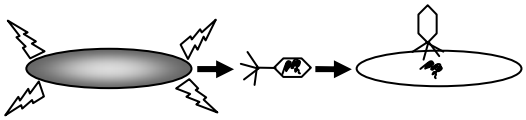
TRANSFORMASYON



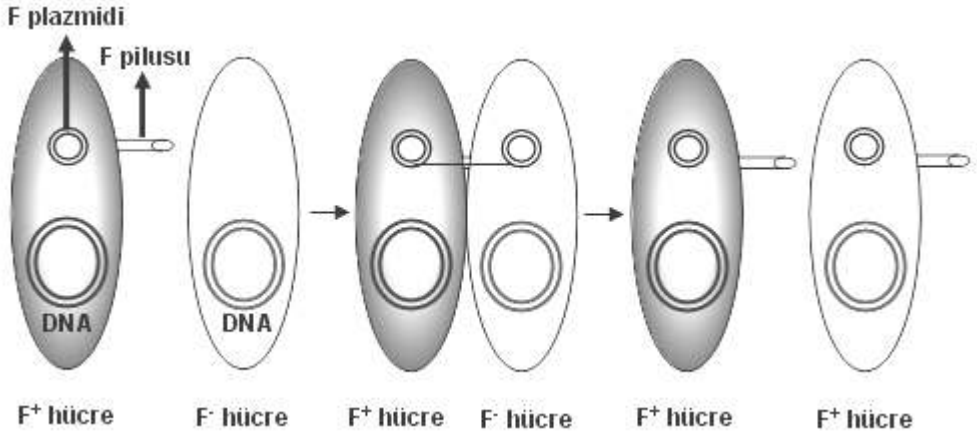
- Ortamdaki DNA'nın, başka bir bakteri tarafından direkt olarak alınmasıdır.
- Aracısız, en basit, ısı ve DNaz ile engellenebilen aktarımdır. Bu geçiş, alıcı bakterinin ekzojen DNA alabilme yeteneğini belirleyen protein yapısındaki bir faktöre (**kompetans faktör**) bağlıdır.

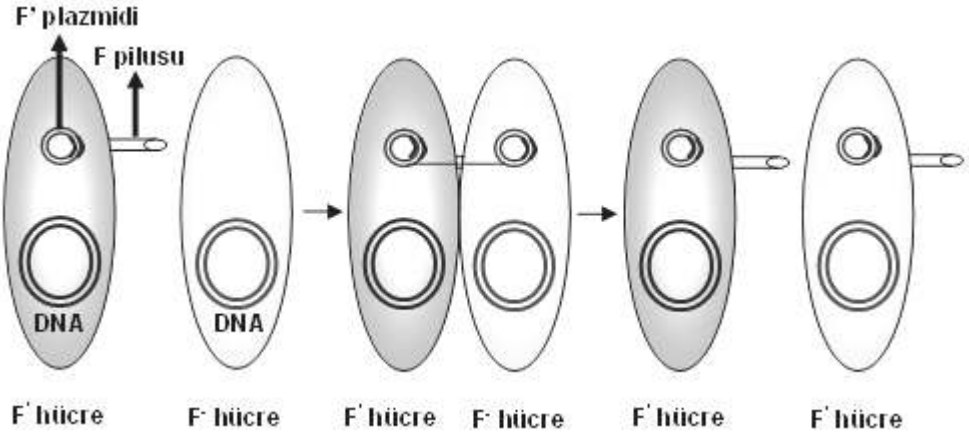
TRANSDÜKSİYON

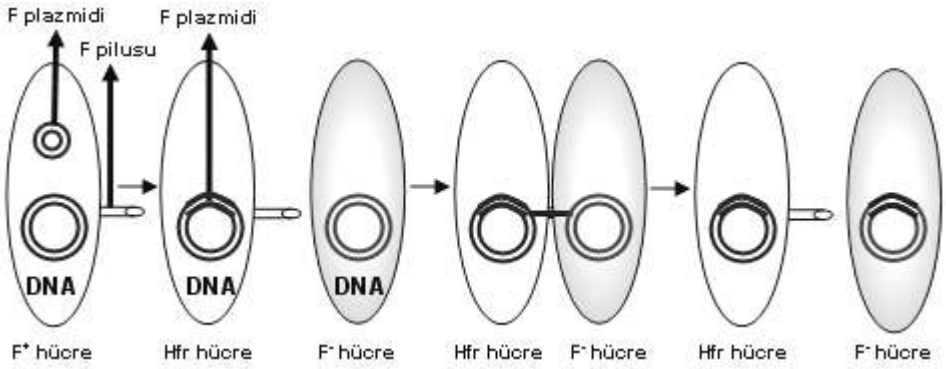
Bakteriyofajlar aracılığı ile gerçekleştirilen genetik aktarımdır.



KONJUGASYON





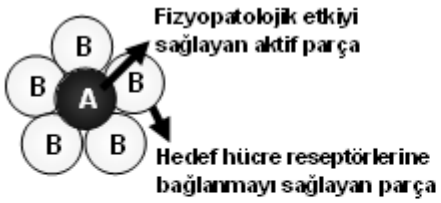


KONJUGASYONUN SONUÇLARI

- F^+ hücreden konjugasyon … Alıcı da F^+ olur
- F' hücreden konjugasyon … Alıcı da F' olur
- Hfr hücreden konjugasyon … Alıcıya sadece bakteri genleri geçer

BAKTERİ TOKSİNLERİ

EKZOTOKSİN



A-5B

Ishal toksinleri (ETEC, EHEC, V.cholerae, Shiga)
Pertussijen

A+B

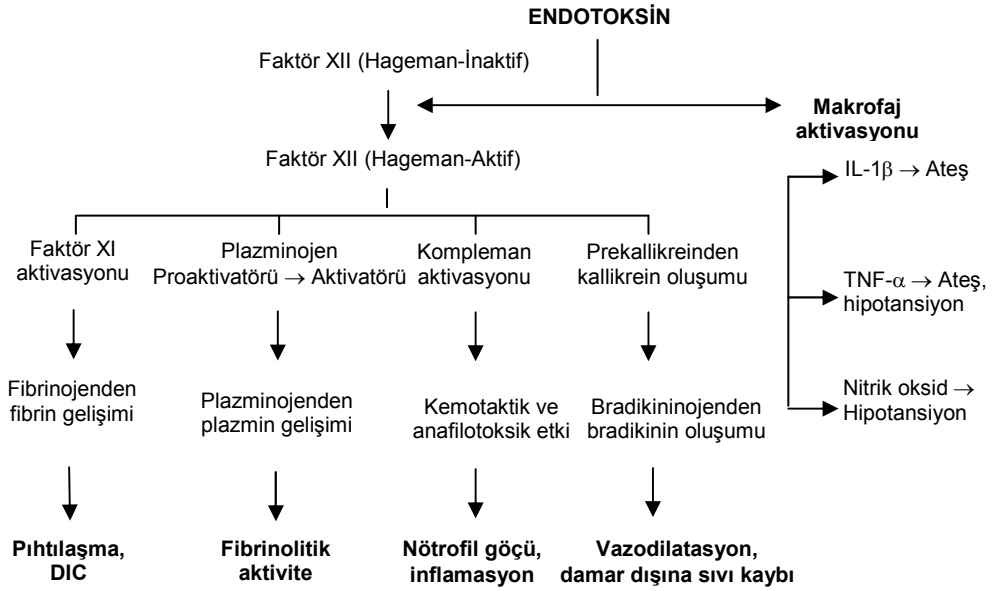
Şarbon ödem faktörü
Şarbon letal faktörü
C.difficile toksinleri

A/B

Tetanospazmin
Botulinum toksini
Difteri toksini

EKZOTOKSİNLERİN BAZI ÖZELLİKLERİ				
Toksin ailesi	**Toksin**	**Bakteri**	**Alt birim**	**Etkinlik**
ADP ribozilleyiciler	Difteri toksini	C.diphtheriae	A/B	eUF-G inhibisyonu
	Ekzotoksin A	P.aeruginosa	A/B	eUF-2 inhibisyonu
	Kolerajen	V.cholerae	**A-5B**	Sekretuvar ishal
	Isıya duyarlı enterotoksin	E.coli (ETEC)	**A-5B**	Sekretuvar ishal
	Pertussis toksini	B.pertussis	**A-5B**	G proteini aracılı sinyal iletisinin inhibisyonu
RNA glikozidaz toksini	Shiga toksini	S.dysenteriae	**A-5B**	Protein sentez inhibisyonu
	Shiga-like toksin	E.coli (EHEC)	**A-5B**	Protein sentez inhibisyonu
Adenilat siklaz toksini	Ödem faktör	B.anthracis	A+B	Hedef hücrede cAMP artışı
Metalloproteaz toksin	Tetanospazmin	C.tetani	A/B	Glisin blokajı, spastik felç
	Botulinum toksini	C.botulinum	A/B	Nörotransmitter salımı inhibisyonu, flask felç
	Letal faktör	B.anthracis	A+B	Hedef hücre ölümü

ENDOTOKSİN



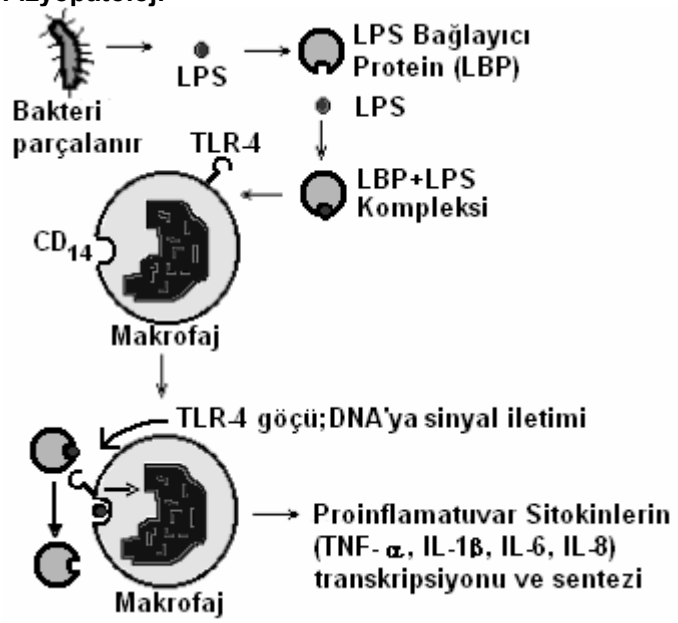
SEPSİS, SEPTİK ŞOK

- **Sepsis**, yoğun bakteriyemik bireylerde bakteri ürünlerinin yol açtığı sitokin salınımının antiinflamatuvar mekanizmalarca dengelenememesi sonucunda ortaya çıkan doku (endotel) yanıtıdır.
- Çoğunlukla invazif girişimlerin çok fazla kullanıldığı yoğun bakım ünitesi (YBÜ) koşullarında rastlanır. Zeminde çoğu zaman maligniteler, diyabet, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı, immünsüpresyon, nötropeni, hipogammaglobülinemi, küçük (<10) ya da ileri (>70) yaşta olmak gibi kolaylaştırıcı faktörler bulunur.
- **Hastane kaynaklı sepsisler** daha çok **üriner infeksiyonlar** veya **solunum sistemi infeksiyonları** seyrinde gelişir. Başlıca etkenleri; Staphylococcus aureus (özellikle MRSA), koagülaz negatif

stafilokoklar, pnömokoklar, enterokoklar, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, mantarlardan Candida albicans'dır.

- **Toplumda gelişen sepsislere** daha az sıklıkla rastlanır. Kaynak çoğu zaman solunum sistemi ve üriner sistemdir. Bu olgularda daha çok pnömokoklar, Escherichia coli ve Staphylococcus aureus belirlenir.

Fizyopatoloji



LPS ile karşılaşan makrofajların yüzeyinde bulunan **Toll-like reseptör-4** (TLR-4, sinyal reseptörü) ve CD14 arasında temas ve etkileşim gerçekleşir. Böylece aktive olan TLR-4, sinyal iletisi ile **proinflamatuvar sitokinlerin** (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8) transkripsiyonunu başlatan faktörleri uyarır.

Salınan proinflamatuvar sitokinler, gelişen patolojik sürecin temel nedenidir. Bağışıklık sistemi optimum çalışan ve altta yatan ciddi bir hastalığın söz konusu olmadığı bireylerde IL-4, IL-10, IL-13, Transforming Growth Factor-β (TGF-β) gibi **anti-inflamatuvar sitokinler** ve ayrıca IL-1β ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlere özgü solubl reseptörler salınır. İmmünite, gelişen olayları dengeleyebilirse olay bu aşamada durdurulur.

Sepsis ⋯⋯→ Refrakter Septik Şok

- Vuru artar
- Ateş değişimleri
- pCO_2 <32 mmHg
- BK değişiklikleri
- AKB... Normal

- AKB ↓→ N ... Ağır Sepsis

Vazopressör

- AKB ↓→ N ... Septik Şok
- AKB ↓→ Refrakter S.Ş.

- **Sepsis** tanımı altındaki bir hastada AKB düşmüş ise; bir saatlik sıvı replasmanı (> 500 mL serum fizyolojik) ile normal sınırlarda tutulabiliyor ise **ağır sepsis** söz konusudur.
- Buna rağmen, AKB halen düşük ise ve vazopressörler ile normal sınırlarda tutulabiliyor ise **septik şok** tanısı konabilir.
- Sıvı ve vazopressör tedavilerine rağmen AKB normal sınırlarda tutulamıyor ise ve bu durum bir saatten fazla sürüyor ise dirençli **(refrakter) septik şok** söz konusudur.

Klinik özellikler:

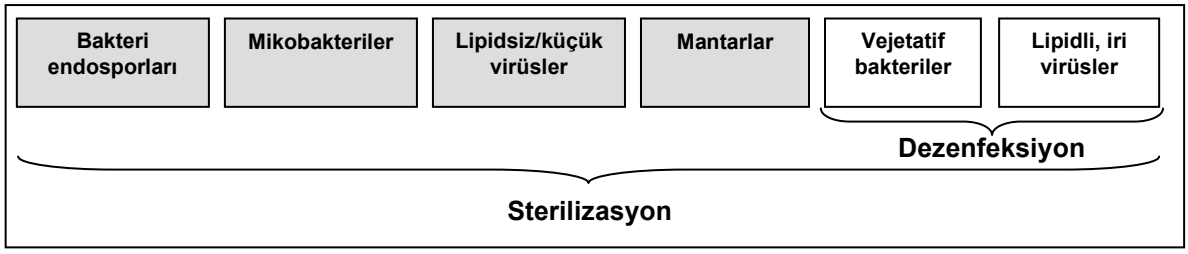
Sepsis diyebilmek için sistemik bir infeksiyon hastalığının varlığı ve şunlardan en az ikisi gerekir:

- **Taşipne:** Dakikada 20'den fazla soluma veya parsiyel CO_2 basıncının ($PaCO_2$) <32 mmHg olması.
- **Taşikardi:** Kalp atım hızının dakikada 90'ın üzerine çıkması.
- **Vücut ısısı değişimleri:** Ateşin >38^{0}C veya <36^{0}C olması.
- **Kan lökosit sayısı değişimleri:** Lökosit sayısının >12.000/mm^3 veya <4.000/mm^3 olması veya lökosit formülünde çomak formunun > %10 olması.

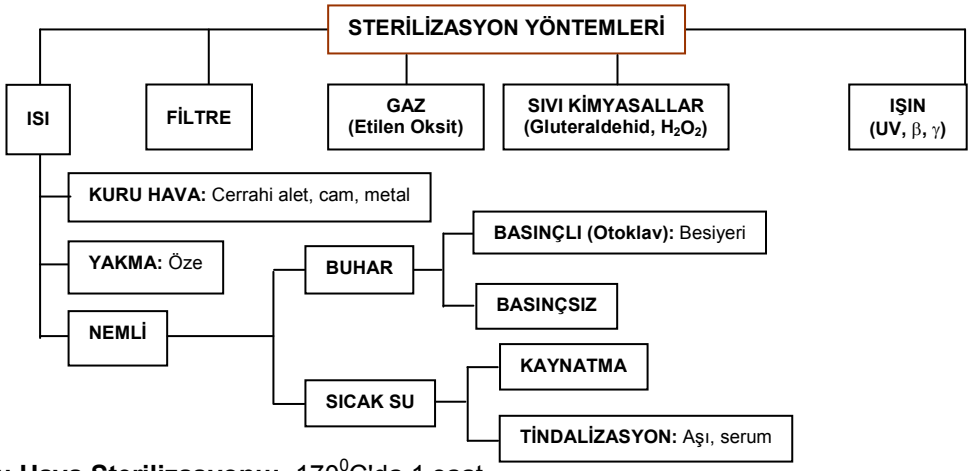
DEZENFEKSİYON-STERİLİZASYON YÖNTEMLERİ

Dezenfeksiyon: Bir maddedeki **hastalandırıcı** mikroorganizmaların yok edilmesidir (pastörizasyon).

Sterilizasyon: Bir maddedeki **tüm** canlı/aktif mikroorganizmaların yok edilmesidir.



STERİLİZASYON YÖNTEMLERİ



- **Kuru Hava Sterilizasyonu:** 170^0C'da 1 saat.
- **Otoklav-Basınç Altında Buhar Sterilizasyonu:** 121^0C'da en az 15 dakika.
- **Kaynatma:** 100^0C'da 5-10 dakika kaynatma ile dezenfeksiyon, 30 dakika kaynatma ile sterilizasyon sağlanır.
- **Filtreler:** Ameliyathane ya da yoğun bakım ünitesi gibi özellikli bölgelerde havanın temizlenmesi amacı ile **HEPA** filtreler kullanılmaktadır.
- **Gaz Sterilizasyonu:** Günümüzde en kullanışlı gaz, bir petrol ürünü olan etilen oksittir (C_2H_4O). Mikroorganizma enzimlerinin yapısını ve nükleer materyal sentezini bozarak etki gösterir. Plastik, ventilatör parçaları veya biyomikroskoplar gibi değerli tıbbi maddelerin sterilizasyonunda kullanılır.
- **Sıvı Kimyasallarla Sterilizasyon:** H_2O_2, ClO_2 (klor dioksid), formaldehid ve gluteraldehid kullanılır. Gluteraldehid, poliklinik koşullarında endoskopların sterilizasyonunda tercih edilir.
- **Işın Sterilizasyonu:** Işınlar, mikroorganizmaları iyonize ederler, DNA sentezini bozarlar. Bu amaçla **UV ve γ** ışınları kullanılır. İyonize radyasyon serum setleri, katgütler, parenteral kateterler, enjektörler ve cerrahi eldivenlerin sterilizasyonunda kullanılır. **Ultraviyole** ışınları ise boş hasta odaları veya ameliyathanelerin sterilizasyonu amacı ile kullanılır.

STERİLİZASYONUN DENETLENMESİ

Biyolojik İndikatörler: Sterilizasyonun kontrolünde en güvenilir yöntemdir. Bu amaçla; sporları yüksek ısılara dirençli olan bakteriler seçilir. Etilen oksid ile yapılan gaz sterilizasyonu ve kuru hava sterilizasyonu için kuru havaya en dirençli bakteri olan **Bacillus subtilis**, otoklav ile sterilizasyonun kontrolü için ise **Bacillus stearothermophilus** bakterileri kullanılır.

ANTİMİKROBİYAL ETKİ MEKANİZMALARI

1. **Hücre Duvarı Sentezini Bozanlar:**
   a. Penisilin Bağlayan Proteinlere (PBP) bağlanarak etkili olanlar: Beta laktamlılar.

b. Direkt olarak hücre duvarı sentezini bozanlar: Vankomisin, teikoplanin.
2. **Sitoplazmik Membran Geçirgenliğini Artıranlar:** Amfoterisin-B, nistatin, azoller, polimiksin-B.
3. **Protein Sentezini Önleyenler:**
   a. 30S alt birimine bağlananlar: Aminoglikozid, spektinomisin, tetrasiklin.
   b. 50S alt birimine bağlananlar: Kloramfenikol, makrolid, linkozamid, oksazolidinon, kinupristin/dalfopristin.
4. **Nükleik Asit Sentezini Önleyenler:**
   a. Transkripsiyonu önleyenler (DNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu): Rifampisin.
   b. Süpersarmal oluşumunu önleyenler (DNA jiraz inhibitörleri): Kinolonlar.
5. **Antimetabolik Aktiviteliler:** Sülfonamidler, trimetoprim, izoniazid, nitroimidazol türevleri.

ANTİMİKROBİYALLERE KARŞI GELİŞTİRİLEN BAKTERİYEL DİRENÇ MEKANİZMALARI

ANTİMİKROBİYAL	MİKROORGANİZMANIN DİRENÇ MEKANİZMASI
Beta laktamlılar	* Enzim ile inaktivasyon (beta laktamazlar) * Hedef değişimi (PBP değişimi veya yeni PBP'lerin sentezlenmesi) * Dış membran (ör. porin) geçirgenliğinin azaltılması
Glikopeptidler	* Hedef molekülün değiştirilmesi (DADA →DADL veya DADS)
Aminoglikozidler	* Enzim ile inaktivasyon (asetil transferaz, adenil transferaz, fosfotransferaz) * Hedef molekül (30S ribozom) değişimi * Bakteri sitoplazmik membranının ilaca karşı permeabilitesinde azalma
Tetrasiklinler	* Antibiyotiğin bakteri dışına pompalanması (efflux) * Ribozoma bağlanma bölgesinin değiştirilmesi * Hücre içine girişin azaltılması
Koramfenikol	* Enzim ile inaktivasyon (asetil transferaz) * Bakteri sitoplazmik membranının ilaca karşı permeabilitesinde azalma
Makrolidler	* Bakteri ribozomu 50S alt birimindeki 23S RNA'nın adenininde dimetilasyon sonucunda gelişen makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) direnci * Antibiyotiğin bakteri dışına pompalanması (efflux) * Bakteri sitoplazmik membranının ilaca karşı permeabilitesinde azalma
Linkozamidler	* Bakteri ribozomunda 50S değişiklikleri * 23S ribozomal alt birim değişimi (MLS direnci) * Enzimatik inaktivasyon * Bakteri sitoplazmik membranının ilaca karşı permeabilitesinde azalma
Rifampisin	* DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminde değişiklik
Kinolonlar	* Tek basamaklı spontan mutasyon ile hedef DNA jiraz ve topoizomeraz IV enzimlerinde yapısal değişiklik * Porin değişimi veya efflux ile sitoplazmik membran geçirgenliğinin azaltılması
Sülfonamidler	* Hedef molekülün değiştirilmesi (yeni bir dihidropteroat sentetaz sentezi)
Trimetoprim	* Hedef molekülün değiştirilmesi (yeni bir dihidrofolat redüktaz sentezi)

BÖLÜM-2: BAKTERİYOLOJİ

GRAM NEGATİF ENTERİK BAKTERİLER (ENTEROBACTERIACEAE)

ENTERİK BAKTERİLERİN ORTAK ÖZELLİKLERİ

- Fakültatif anaeropturlar, **oksidaz negatiftirler**. Bu, çoğu gram negatif basilden ayrım kriteridir.
- Çoğu hareketlidir (Klebsiella ve Shigella hariç).
- Sadece Escherichia coli, Klebsiella ve Enterobacter **laktoz pozitif**, diğerleri ise **negatiftir**.

- Katalaz pozitiftirler.
- Antijenik yapıları:
  - **O (somatik) antijeni:** Polisakkarid yapısında olduğu için organizmada IgM yapılı antikorların gelişimine yol açar. Anti-O antikorları, akut infeksiyon göstergesidir.
  - **H (flajella, kirpik) antijeni:** Organizmada T lenfositlere dayalı antikor yanıtı ile, IgG gelişimine yol açarlar. Anti-H pozitifliği; iyileşmekte olan, eski infeksiyonlu veya aşılı anlamına gelir.
  - **Mikrokapsül antijenleri (K ve Vi antijenleri): K antijeni**; Escherichia coli ve Klebsiella gibi kapsüllü enterik bakterilerde bulunur, polisakkarid yapısındadır.
    Vi antijeni de diğer bir mikrokapsüler antijendir. Bazı Salmonella türleri ve Citrobacter freundii'de bulunur. 60^0C'da bir saat ısıtma ile bakteriden ayrılırsa da antijenitesini sürdürür. Bir insanda bir Salmonella türü için Vi antikorunun pozitif bulunması → **Taşıyıcılık**.

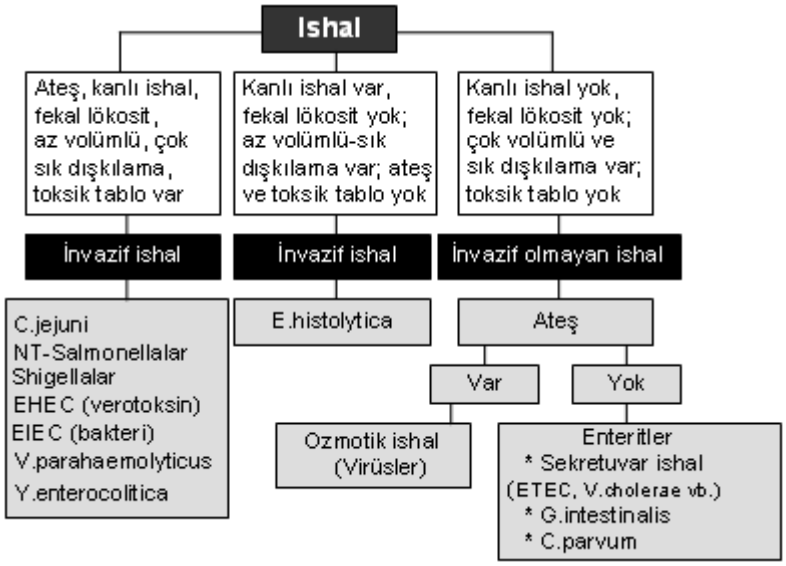
ESCHERICHIA COLI

Etken: Laktoz pozitif, hareketli bir enterik bakteridir. Gastrointestinal sistemin (GİS) doğal üyesidir.

a) **Toksinleri** ya da **invazyon yetenekleri** olan kökenler ile GİS'de hastalıklara yol açarlar.
b) Tüm kökenlerde ortak Mannoz Sensitif Tip I fimbrialar bulunur. Bunlar kolona tutunmadan sorumludur. Üriner sistem infeksiyonuna neden olan kökenlerde ise **hemolizin, Tip II (mannoza dirençli) fimbrialar, özgül K antijenleri ve kolisin-V gibi virülans faktörleri** bulunur.
c) **Siyalik asit** yapısındaki K1 antijeni, bulunduğu Escherichia coli kökenlerini fagositozdan korur. Gebelik, bu kökenlerin maternal intestinal, dolayısıyla da vajinal kolonizasyonunu artırır. **K1 antijeni içeren kökenler**, yenidoğanın bakteriyel menenjitlerinin en sık iki etkeninden birisidir.
d) İmmünite normal ise, GİS ve üriner sistem infeksiyonları sadece virülan kökenlerce oluşturulur. İmmünite defekti olan kişilerde gelişen respiratuvar sistem infeksiyonları ise fırsatçı niteliktedir.

Klinik özellikler:

I. İntestinal tablolar:



BULAŞ İLE İLGİLİ EPİDEMİYOLOJİK İPUÇLARI VE ETKENLER	
Bulaşta Söz Konusu Olan Öğe	**GİS İnfeksiyonundan Sorumlu Patojen**
Günlük bakımevlerinde (kreşler, anaokulları, düşkünler evi) bulunmak	Shigellalar, C.jejuni, C.parvum, G.intestinalis, Rotavirus, C.difficile
Hastanede yatmak, Yeni antibiyotik/kemoterapötik kullanımı	C.difficile
Havuzda yüzmek	G.intestinalis, C.parvum
Yabancı bölgeye seyahat	ETEC, non-tifoidal Salmonellalar, Shigellalar, C.jejuni, Rotavirüs, Norwalk virusu, E.histolytica, G.intestinalis, C.parvum, S.stercoralis
Çiftlik hayvanları ile temas	C.parvum
Deniz kabukluları yemiş olmak	V.parahaemolyticus
Peynir yemiş olmak	L.monocytogenes
Hamburger/et/hayvansal ürün yemiş olmak	EHEC
Kızarmış (haşlanmış değil) pirinç yemek	B.cereus (emetik form)
Evde yapılan konserve ve yiyecekler	C.perfringens

BAZI SIK GASTROENTERİT ETKENLERİ VE YOL AÇTIKLARI KLİNİK TABLOLAR

- Shigella ve EIEC; basilli dizanteri (kanlı, mukuslu, cerahatli) etkenidir.
- EHEC verotoksini ile invazif özellikli kolitlere yol açabilir.
- Vibrio cholerae, ETEC; ekzotoksin etkisi ile su gibi (sekretuvar) ishale yol açar, kolite neden olmaz.
- Yersinia enterocolitica; kolona invazyon ile kolit tablolarına, mezanter lenfadenitlere neden olur.
- Campylobacter jejuni ve non-tifoidal Salmonella türleri; kolona invazyon ile kolit tablolarına neden olur.
- Entamoeba histolytica; amipli dizanteri (kanlı, mukuslu, cerahatsiz) etkenidir.
- Giardia intestinalis; duodenuma yerleşerek yağ emilimini önler, yağlı dışkılama tipiktir.
- Staphylococcus aureus ve Bacillus cereus (ısıya dirençli toksin ile); ekzotoksinleri ile gastrik irritasyon sonucunda bulantı, kusmaya yol açarlar.

II. Ekstraintestinal Tablolar: Bu hastalıklarda söz konusu olan virülans faktörleri; kapsülü, endotoksini ve fimbrialarıdır.

- Jinekoloji ve gastrointestinal cerrahi kliniklerinde hastane infeksiyonu, sepsis ve yara infeksiyonlarına yol açar.

- Hastane içi ya da dışında edinilmiş **üriner sistem infeksiyonlarının** en sık nedenidir. Hastane dışında edinilmiş üriner infeksiyonların >%80'inden, hastane ortamında gelişen üriner infeksiyonların %40-50'sinden sorumludur. Üriner kateter takılması önemli bir risk faktörüdür; tüm hastane kökenli üriner infeksiyonların %80'ini üriner kateter infeksiyonları oluşturur.
- Akut taşlı kolesistitlere ve kolanjitlere yol açan en sık etkendir.
- Yenidoğan menenjitlerinden sorumludur.
- Enterik bakteriler; tüm sepsislerin 1/3'ünden, Escherichia coli ise bunların %40'ından sorumludur. **Sepsise yol açan en sık enterik bakteridir; en sık kaynak ise üriner sistemdir**.

AKUT KOLESİSTİTLER

1. **Akut taşlı kolesistit:** Safra taşının en sık komplikasyonudur. En sık etkenleri şunlardır;
   - Escherichia coli (en sık)
   - Enterococcus faecalis
   - Klebsiella pneumoniae
   - Bacteroides türleri
   - Clostridium perfringens (diyabetiklerde en sık)
2. **Akut taşsız kolesistit:** En sık etkenleri şunlardır;
   - Salmonella türleri
   - Campylobacter türleri

PERİTONİTLER

- **Primer peritonitler:** Cerrahi gerekçeye bağlı olmayan, tedavisi de cerrahi olmayan peritonitlerdir.
  - SBP: E.coli
  - CAPD peritoniti: S.epidermidis
- **Sekonder peritonitler:** Cerrahi gerekçeye bağlı olan, tedavisi de cerrahi olan peritonitlerdir.
  - Cerrahi (1.hafta) peritonit: E.coli
  - Apse (2.hafta): B.fargilis+E.coli

SHIGELLA

Etken: Hareketsiz, laktoz negatif bakterilerdir. Basilli dizanteri etkenidir.

- **A GRUBU: Shigella dysenteriae**. Serogrup 1 **(Shiga basili) entero-nöro-ekzotoksin** salgılar. Nörotoksik özelliği ön plandadır. Memeli hücrelerinin **60S ribozomal alt biriminin 28S'ini** irreversibl olarak inaktive eder.
- **B GRUBU:** Shigella flexneri
- **C GRUBU:** Shigella boydii
- **D GRUBU:** Shigella sonnei (en hafif klinik, en sık şigelloz etkeni, dirençli tür)

Patogenez: Virülansı en yüksek enterik bakteridir.

ENTERİK PATOJENLERİN İNFEKTİF DOZLARI

Mikroorganizma	İnfektif Dozlar
Shigella türleri	10-100
Campylobacter jejuni	100-1.000.000

Klinik özellikler:

- İmmünite sorunu bulunmayan bireylerde; yüksek ateş, toksik tablo, kanlı, mukuslu ve cerahatli dışkılama ile tipik bir kolit tablosu sergiler.
- Küçük çocuklarda **konvülsiyonlarla** seyredebilen ishallere yol açabilir.

- Shiga basili, EHEC gibi ekzotoksini ile **hemolitik üremik sendrom** tablolarına neden olabilir.

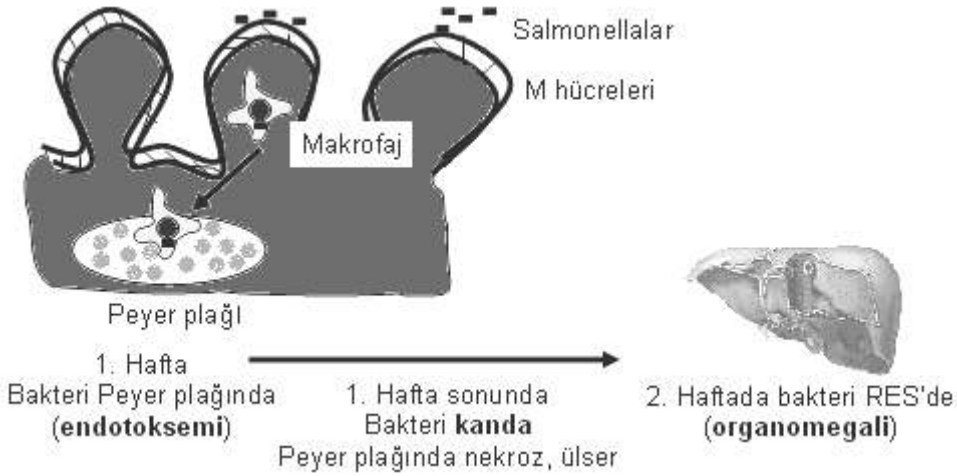
SALMONELLA

Etken:

- **İnsan Salmonellaları:**
  - S.typhi ve S.paratyphi A-B-C tarafından oluşturulur.
  - Sadece insanda görülür.
  - İleumdan girer, RES hedefli bakteriyemi yapar.
  - Tablonun adı: Enterik ateş
- **Hayvan Salmonellaları:**
  - S.enteritidis, S.typhimurium, S.choleraesuis, S.newport vb.
  - Hayvanda enterik ateşe, insanda ise kolite neden olurlar.
  - Hedefsiz bekteriyemi görülebilir.

Klinik tablolar:

1. Gastroenterit: En sık karşılaşılan klinik formdur. Etkenler non-tifoidal Salmonellalar'dır. En çok soyutlananlar; Salmonella enteritidis ve Salmonella typhimurium'dur.
2. Bakteriyemi, sepsis ve lokal yerleşim: En sık izole edilen etkenler Salmonella choleraesuis ve Salmonella typhimurium'dur.
   - Menenjit (infantlarda), pnömoni, artrit, piyelonefrit, kolanjit, dalak apselerine neden olur.
   - Aort anevrizmalarına oturur, endarterite yol açar; **aortite** neden olan en sık infektif nedendir.
   - Orak hücreli anemili olgularda daha sık olmak üzere **osteomiyelit** gibi lokal yerleşimler gelişir.
3. Enterik ateş: Salmonella typhi tifoid ateşin, Salmonella paratyphi A, B ve C ise paratifoid ateşin etkenleridir. İnsan-insan bulaşı söz konusudur.



4. Taşıyıcılık: Her olguda haftalarca süren basil saçılımı beklenen gelişimdir (geçici, nekahat taşıyıcılığı). Tifoid ateş geçirenlerin %1-5, non-tifoidal infeksiyon geçirenlerin ise <%1'inde bir yılı aşkın süreyle dışkı veya nadiren de idrar ile basil saçılımı sürebilir (kronik taşıyıcılık). Altı hafta süre ile yüksek doz **amoksisilin** veya **ampisilin** ile tedavi edilir.

Bu kaynak DrTus.com sitesinde yayınlanmaktadır….

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Hareketsiz ve laktoz pozitif olmaları ile çoğu enterik bakteriden kolayca ayırt edilebilir. Geniş, fazlaca su bulunduran, polisakkarid yapısında kapsülleri vardır. Kapsül şişme (quellung) testi ile spesifik tanısı konabilir. Kolonileri M (mukoid) koloni tipindedir.

- **Pnömoni:**
  - YBÜ → VBP (Friedlander): Hemorajik, nekrotizan, **kaviteleşmeye** ve apseleşmeye eğilimli, ağır seyirli bir lober pnömoni tablosudur. Kanlı, **kiremit renkli** balgam tipiktir. Mortalitesi oldukça yüksektir (%60-80).
  - Toplumda → DM, KOAH, alkoliklerde toplum kökenli pnömonilere neden olabilir.
- **Üriner infeksiyon (kateter)**

Hastane kökenleri çoklu antimikrobiyal direncine sahiptir. Hemen hemen tüm kökenleri ampisilin ve amoksisiline dirençlidir. Bazı kökenleri genişlemiş spektrumlu β laktamaz (**ESBL**) sentezler.

PROTEUS

- Katı besiyerinin yüzeyinde mat bir tabaka oluşturarak ve 4 saatte bir olmak üzere halkalar halinde hızla yayılarak ürer. Besiyeri, lağım/kokmuş balık kokar. Sadece insanda infeksiyon yapar.
- **Ureaz** enzimleri ile üreyi CO_2 ve NH_3'e parçalarlar, böylece pH 9'lara kadar yükselir, fagositoz ve kompleman etkinlikleri azalır, üroepitelyum depresse olur.
- Alkalen idrarda **magnezyum, amonyum, fosfat** gibi mineraller presipite olur, infeksiyon (sitruvid) taşları gelişir. Taşların radyolojik görünümü **erkek geyik boynuzu** şeklindedir. Bu açıdan suçlanan diğer bir bakteri, Ureaplasma urealyticum'dur.

YERSINIA

YERSINIA PESTIS (VEBA - KARA ÖLÜM)

Klinik özellikler:

1. **Bubon vebası:**

2. **Veba pnömonisi**
3. **Veba sepsisi**

Tedavide seçilecek ilk ilaç; tularemi, ruam ve tüberküloz gibi diğer süpüratif lenfadenitli hastalıklarda da olduğu gibi, **streptomisindir**.

YERSINIA ENTEROCOLITICA

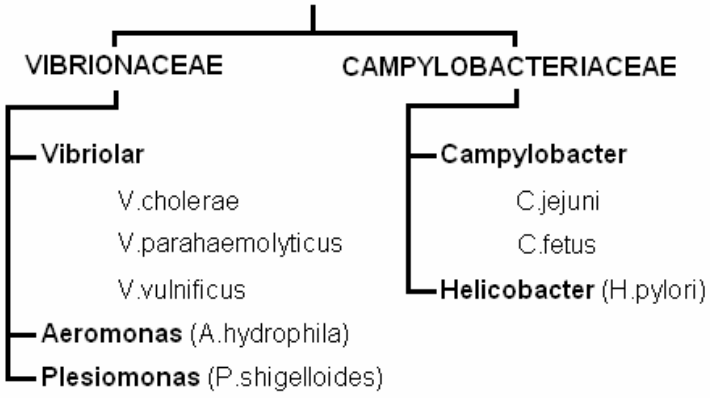
+4 ^{0}C'da dahi üremeleri önemlidir → **Buzdolabı ekimleri**.

Klinik özellikler:

1. **Bakterinin kendisine bağlı olarak gelişen tablolar:**
   - Enterokolit: Beş yaşın altındaki çocuklarda sıktır.
   - Bakteriyemi: Karaciğer ve dalak apseleri ile komplike olabilir. Eskimiş (>25 gün) eritrosit süspansiyonları ile bulaşan en sık bakteridir.
   - Mezenter lenfadenit: Beş yaşın üzerinde ve erişkinlerde görülür. Sıklıkla akut apandisit ile karıştırılır. **Yersinia pseudotuberculosis** infeksiyonlarında tipik, sık görülen bir tablodur.
2. **Kendisine karşı gelişen antikorlara bağlı immün kompleks hastalıkları:** İlk tablodan birkaç hafta sonra gelişir. HLA-B27 antijeni ve bakteri antijenlerinin benzerliği ana nedendir.
   - Reaktif artrit: En sık görülen tablodur. Büyük ve orta eklemleri tutar.
   - Konjunktivit + üretrit + artrit **(Reiter sendromu)**.
   - Diğerleri: Eritema nodozum, temporal arterit, tenosinovit, konjunktivit+üveit+irit, miyo-perikardit, glomerülonefrit, H.Schönlein purpurası.

KLİNİK ÖNEMİ BİLİNEN ENTERİK BAKTERİLER VE SORUMLU OLDUKLARI KLİNİK TABLOLAR	
ENTERİK BAKTERİ	**NEDEN OLDUĞU KLİNİK TABLOLAR**
Escherichia coli	**Enterik:** ETEC (turist ishali), EIEC (basilli dizanteri), EHEC (hemorajik kolit, HÜS, trombositopeni), EPEC (süt çocuğu ozmotik ishalleri), EAEC (turist ishali). **Ekstra-intestinal:** Üriner infeksiyon, kolesistit, yenidoğan menenjiti, hastane infeksiyonu, spontan bakteriyel peritonit.
Shigella türleri	Basilli dizanteri, nörolojik tablo (çocukta konvülsif ishal).
Salmonella türleri	Kolit ve bakteriyemi (non-tifoidal etkenler), enterik ateş (tifoidal etkenler), safra kesesi ve GİS lümeni taşıyıcılığı (tüm etkenler, en çok tifoda).
Klebsiella pneumoniae	Daima ekstra-intestinal fırsatçı hastane infeksiyonları; kaviter pnömoniler (Friedlander), üriner infeksiyon, ventilatöre bağlı pnömoniler, kateter infeksiyonları.
Serratia marcescens	Katetere bağlı üriner infeksiyonlar, yara ve pulmoner hastane infeksiyonları.
Proteus türleri	Üriner infeksiyon, infeksiyon (sitruvid) taşları.
Yersinia türleri	**Y.pestis:** Veba (bubonik, çok ağır sepsis ve pnömoni). **Y.enterocolitica:** Enterokolit, mezanter lenfadenit, romatolojik komplikasyonlar. **Y.pseudotuberculosis:** Mezanter lenfadenit.

OKSİDAZ POZİTİF, KIVRIK, GRAM NEGATİF BASİLLER



VIBRIONACEAE

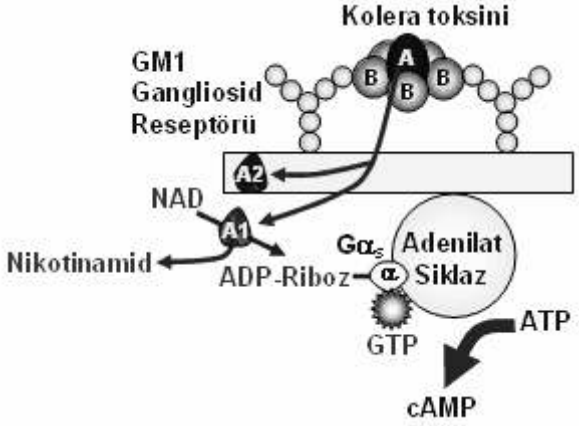
- Kıvrık veya düz şekillidirler.

- Glukoz tek karbon kaynaklarıdır, fermente ederler. Vibrio cholerae dışındakiler tuzculdur.
- Polar, tek flajellası ile çok hızlı hareketlidirler.
- Aerop ya da fakültatif anaerop üreme özelliğine sahiptirler.

VIBRIO CHOLERAE

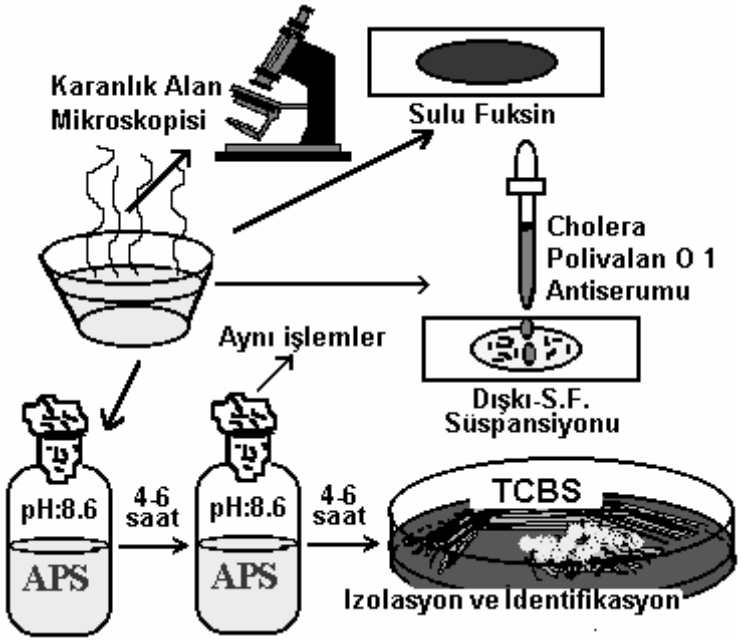
Vibrio cholerae O1'in iki biyotipi vardır:

- Vibrio cholerae biyotip cholerae (klasik tip)
- Vibrio cholerae biyotip eltor
- Klasik tipte hep negatif biyolojik özellikler vardır (üremez, hemoliz yok gibi)
- **Müsinaz** enzimi ile mukus bariyerini aşar. Bol miktarda **ekzotoksin** salgılar.



Tipik kolera ana semptomları şunlardır:

- Karın ağrısı ve tenezm olmaksızın pirinç suyu gibi ishal,
- Durdurulamayan, bulantısız ve öğürtüsüz kusma,
- Sıvı ve elektrolit kaybına ait belirti ve bulgular:
  - Dehidratasyonun klasik cilt ve kardiyovasküler sistem bulguları,
  - Hipotermi,
  - Hemokonsantrasyon (yaşlılarda Mİ), oligüri/anüri (tedavide gecikilirse akut tübüler nekroz gelişebilir), kanda üre ve kreatinin değerlerinde artma.
  - Ses kısıklığı, kas krampları, çocuklarda hipoglisemi ve **konvülsif ataklar**.



VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS

Tuzculdur (halofilik). Deniz ürünleri ile bulaşır. Kolitlere yol açar.

VIBRIO VULNIFICUS

İstiridye gibi deniz ürünlerinin yenmesinden sonra ağır **sepsise**, bunların sokması veya yaraya bulaşması ile de **yara infeksiyonlarına** yol açar. Temas yerinde cilt önce şişer, kızarır, ağrılıdır. Sonra **büller**, veziküller ve nekroz gelişir. Deniz ürünlerinden dolayı gelişen ölümlerin en sık etkenidir**.** Malignitelilerde, alkoliklerde, kronik karaciğer, hemopoetik ve böbrek hastalığı olanlarda ağır seyreder.

AEROMONAS

Kontamine suların içilmesi ile insanlara bulaşır. Kolerajen benzeri ekzotoksini ile koleraya benzeyen sulu, cerahatsiz, kansız ishal tablolarına neden olabilmektedir.

PLESIOMONAS

Kurbağa gibi tatlı su hayvanlarının, su kabuklularının ve **kertenkele** gibi sürüngenlerin infeksiyon etkenidir. Ateşsiz, lökosit ve kansız dışkılama özelliğindeki gastroenteritlere yol açar.

CAMPYLOBACTERIACEAE

CAMPYLOBACTER

- Virgül, S harfi ya da **martı kanadı** şeklinde, sert vücutlu, yılankavi hareketli bakterilerdir. Küçük ve ince oldukları için 450 nm çaplı bakteriyel filtrelerden geçebilirler.
- **Karbonhidratları kullanmazlar**. Glukoz negatiftir; Vibrionaceae'den önemli farkıdır.
- Enerjilerini **aminoasitlerden** edinirler. Mikroaerofil üreme özelliği vardır.
- İnsanlara, kontamine yemekler, su veya süt ile, nadiren de hasta insanlara temas yolu ile bulaşırlar.

CAMPYLOBACTER FETUS (CAMPYLOBACTER INTESTINALIS)

Dışında kristalize protein yapısında bir örtü bulunur → Kompleman ve antikor aracılı öldürmeye dirençlidir. **Yaşlılarda**; immünitesi bozuk, diyabetik veya kronik hastalığı olan bireylerde **sepsis**, endokardit, meningoensefalit, beyin apsesi ve kolesistite neden olur.

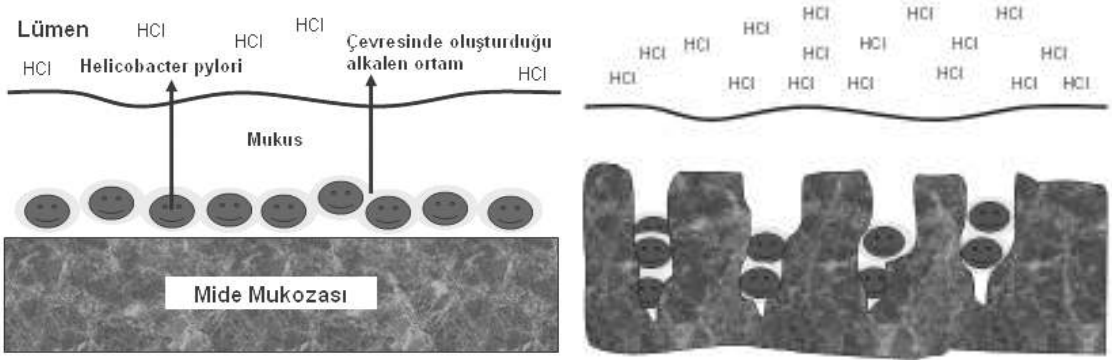
CAMPYLOBACTER JEJUNI

Karanlık alan mikroskopisinde atılmış ok gibi hareketleri görülebilir. 1-4 yaşındaki çocuklarda ve 10-29 yaş genç erişkinleri hastalandırır. Dünyadaki **en sık gastroenterit etkenidir**. Hipogammaglobülinemik hastalarda ağır seyreden, yüksek ateşli ve **dizanteriform ishallere** yol açar. Oldukça şiddetli karın ağrıları söz konusudur; apandisit ile karıştırılabilir. Reiter sendromu ve **Guillain-Barré sendromunun** etiyolojisinde adı geçen bakteridir.

GUILLAIN-BARRÉ SENDROMU (GBS)

- En çok görülen flask paralizi tablosudur.
- **Campylobacter jejuni**, saptanabilir en sık infeksiyöz etkendir. Ana mekanizma moleküler benzerliktir.
- Periferik sinirlerde ve spinal köklerde demiyelinasyon hakimdir.
- Tabloya yol açtığı düşünülen diğer infeksiyöz nedenler; mikoplazmozlar ve viral infeksiyonlardır (EBV, CMV).
- Diğerleri; cerrahi girişimler, Hodgkin lenfoması, SLE ve ör. grip aşısıdır.
- Simetrik, assendan motor ve/veya duyusal paraliziler vardır.
- BOS incelemesinde önemli düzeyde albümino-sitolojik dissosiyasyon vardır.
- Etkin bir tedavisi yoksa da, **intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi ve plazmaferez** yararlıdır.

HELICOBACTER PYLORI



NORMALDE MUKUS İÇİNDE **İHANETE UĞRADIĞINDA MUKOZADA**

- **Girişimsel olmayan tanı teknikleri:**
  - **Üre-solunum testi:** Çabuk sonuç alınan, çok güvenilir bir tanı yöntemidir. Özgüllüğü %89-100, duyarlılığı ise %90-100'dür.
  - **Helicobacter pylori antikorları:** Kanda spesifik IgG ve IgA aranmasıdır. Özgüllüğü %86-95, duyarlılığı %88-100'dür.
  - **Dışkıda antijen arama: Tedavinin izleminde** yüksek özgüllükte kullanılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin özgüllüğü %95-99, duyarlılığı %95-99'dur.
- **Girişimsel tanı teknikleri:**
  - **Histopatolojik değerlendirme:** Mide antrumunun endoskopik biyopsisi çok kullanışlı bir yöntemdir. Oldukça özgül (%95-99) ve duyarlıdır (%93-99).
  - **Kültür:** Doku örneğinin kültürü teknik açıdan zor ve zahmetlidir. Kanlı agar, Christensen ve Skirrow besiyerinde üretilebilir. Özgüllüğü en yüksek (%100), duyarlılığı en düşüktür (%77-92).
  - **Üreaz testi:** Biyopsi örneğinde üreaz (CLO-Campylobacter Like Ogranism) testi yapılarak bir saat gibi kısa bir süre içinde (**en hızlı**) tanı konur. Özgüllüğü %95-98, duyarlılığı %89-98'dir.

FAKÜLTATİF ANAEROP, GRAM NEGATİF BASİLLER (PASTEURELLACEAE)

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

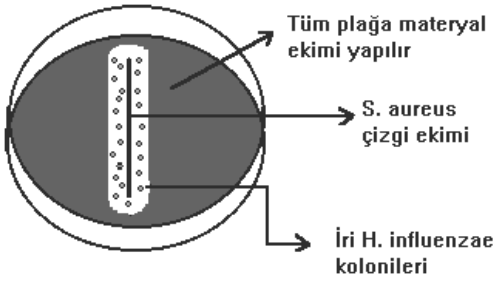
Gram yöntemi ile zor, mavi-menekşe renkte boyanır. Hareketsiz, çoğu kökeni kapsüllü, küçük, basil ya da kokobasil şeklinde, bazen pleomorfik görünümlü bakterilerdir.

Virülans faktörleri:

- **Kapsül (en önemlisi): Poliribozil ribitol fosfat (PRP)** yapısındadır. Tip b (Hib), infeksiyonlardan soyutlanan tüm invazif kökenlerin >%95'inden sorumludur.
- **IgA1 proteaz enzimi:** Pnömokok, gonokok ve meningokoklarda bulunur. Bu enzim, özellikle solunum yolu mukozalarının en önemli koruyucularından olan salgısal IgA'yı menteşe bölgesinden kırar. Bakteri, antikor aracılı fagositozdan korunmuş olur.
- Hücre duvarlarında LPS yerine **lipooligosakkarid** (LOS) bulundurması: İnsan hücresi sitoplazmik membranlarındaki glikosfingolipidler ile oldukça fazla yapısal benzerlik gösterir
- Fimbriaları, diğer adezinleri, bakteriosini (hemosin).

LPS TABAKASINDA LOS BULUNAN ÖNEMLİ BAKTERİLER
• Haemophilus influenzae • Haemophilus ducreyi • Neisseria meningitidis
IgA1 PROTEAZ ÜRETEN ÖNEMLİ BAKTERİLER
• Haemophilus influenzae • Haemophilus ducreyi • Neisseria meningitidis • Neisseria gonorrhoeae • Streptococcus pneumoniae

- X ve V faktörlerine gereksinirler. **X faktörü (hemin)** elektron transport sisteminin sitokromlarının, katalaz ve peroksidaz enzimlerinin sentezinde kullanır. **V faktörü ise NAD ve NADP**'dir. Oksidasyon-redüksiyon olaylarında, H^+ alıcısı olarak kullanılır.
- Çikolatamsı agar bulunmayan laboratuvarlarda bakterinin üretiminde **kanlı agar** kullanılabilir. Kanlı agara, eritrositlerin hemolize edilmesini sağlamak için Staphylococcus aureus ekilir (**süt anne fenomeni**).



- **Kapsülsüz (tiplendirilemeyen) kökenler:** Tüm yaş gruplarından sağlıklı bireylerde normal oral florada bulunurlar. Pediatrik yaş grubunda, genç erişkin, erişkin ve yaşlılarda **akut sinüzit ve akut otitis media** gibi lokal hastalık tablolarına neden olurlar. Bu klinik tabloların en sık etkenleri; Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis'dir. Özellikle altta yatan diyabet, KOAH, bronşektazi, alkolizm, neoplazm gibi kolaylaştırıcı bir faktör varlığında, yaşlılarda pnömoniye yol açabilir. **KOAH'daki akut alevlenmelerden** sorumlu etkenler (sırasıyla): Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Moraxella catarrhalis'dir.
- **Kapsüllü kökenler (çoğunlukla Hib):** Sistemik, invazif ve dissemine infeksiyon tablolarından sorumludurlar. Kapsüllü türlere duyarlılık, özellikle kapsüler antijenlere antikor yanıtının yetersiz olduğu çocuklarda, splenektomi sonrasında ve immünite defekti varlığında fazladır. İmmünize edilmemiş

çocuklarda, zaman içinde geçirilen infeksiyonlar nedeniyle 5-6 yaştan itibaren kapsüle karşı koruyucu özellikli antikorlar geliştirilmeye başlanır.

Tip b infeksiyonları (invazif)	Kapsülsüz köken infeksiyonları (non-invazif)
Menenjit	Otitis media
Akut epiglottit	Sinüzit
Laringotrakeobronşit	Bronşit
Pnömoni (çocuklarda)	Pnömoni (yaşlılarda)
Konjunktivit	Yenidoğan sepsisi

- Bakteriyemi (septik artrit, osteomiyelit, sellülit vb.)

YAŞ GRUPLARI VE SEPTİK ARTRİT ETKENLERİ

- Yenidoğan → Streptococcus agalactiae
- 2 ay-6 yaş → Haemophilus influenzae tip b
- 6-18 yaş → Staphylococcus aureus
- 18-50 yaş → Neisseria gonorrhoeae
- > 50 yaş → Staphylococcus aureus

- Bakterilerin en azından 1/4'ü plazmid ile aktarılabilir **β-laktamaz** üretir.
- Akut otit ve sinüzit → KAM, SAM.
- Konjuge Hib aşıları: PRP-T, PRP-D, PRP-Omp aşıları.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Haemophilus influenzae'den farklı olarak **sadece X faktörünü** gereksinen, kolay boyansa da çok zor üretilebilen bir bakteridir. Hücre duvarında lipopolisakkarid değil, lipooligosakkarid bulundurur. Cinsel temas ile bulaşan **ulcus molle (yumuşak şankır, şankroid)** etkenidir.

GENİTAL ÜLSERLERİN AYIRT EDİCİ ÖZELLİKLERİ

Hastalık	Ülser Özelliği	Ülser Sayısı	Ülserde Ağrı	LAP
Sifiliz	Sert kenarlı	Tek	Ağrısız	Ağrısız
Şankroid	Krater tarzında	Bir/birkaç	Çok ağrılı	Ağrılı
Donovanyoz	Kırmızı, genişleyen	Çok	Ağrısız	Genelde yok
LGV	Yüzeyel	Tek	Ağrısız	Ağrılı
Genital herpes	Kenarları girinti-çıkıntılı	Birden çok	Ağrılı	Ağrılı

PASTEURELLA MULTOCIDA

- Gram negatif kokobasillerdir. Köpek, kedi gibi evcil hayvanların ağız florasında yer alır.
- **Hayvanların insanları ısırması** ile yara infeksiyonlarına, sellülit, lenfadenit ve apselere yol açabilir.
- Köpek ısırması ile en çok bulaşan diğer mikroorganizmalar Staphylococcus aureus ve Streptococcus pyogenes olduğu için **ampisilin+sülbaktam** kullanılır.

AEROP GRAM NEGATİF KOKOBASİLLER

BRUCELLA TÜRLERİ

- Aerop, oksidaz ve katalaz pozitif, gram negatif kokobasillerdir. İntrasellüler olarak ürerler.
- **Eritritol** → Hayvan plasentası, meme dokusu ve epididiminde fazla → Hayvanda abortus, mastit.
- En sık bulaşma yolu → Çiğ sütten yapılmış peynir. Tulum, kaşar peyniri ve yoğurt ile bulaşmazlar.

FAGOZOM-LİZOZOM FÜZYONUNU ÖNLEYENLER
- **Brucella melitensis**
- **Legionella pneumophila**

Akut İnfeksiyon (Tipik-Klasik Form)

- Belirtiler öğleden sonra başlar → Üşüme, titreme ile ateş artar. Sabaha doğru bol terleme ile düşer.
- Gezici eklem-kas ağrıları sıktır. **En sık tutulan eklem**, **sakroiliak eklemdir**.
- Fizik muayene bulguları: Ateş, eklem patolojileri, RES büyüklüğü.
- **Mikrobiyolojik tetkikler:**
  - Bakteri izolasyonu: Yavaş üreDiğinden geleneksel yöntemlerle yapılan ekimler 30 gün izlenir. Serolojik-immünolojik testler: Wright tüp aglütinasyonu, Rose Bengal testi.
  - Bruselloz için IgG, bir aktivasyon belirtecidir.
- Erişkinlerde tedavi … Doksisiklin + rifampisin (klasik tedavi)
- Artritli olgularda tedavi … Streptomisin + doksisiklin
- Yedi yaştan küçükler ve gebelerde … Rifampisin + ko-trimoksazol (tetrasiklin kullanılamadığından)
- Kronik olguda… Klasik tedavi + immünmodülatörler (levamizol) veya klasik tedavi + oksitetrasiklin
- Nörobrusellozda … Rifampisin + 3. kuşak sefalosporin; sonra doksisiklin + rifampisin
- Endokarditte … Tetrasiklin + streptomisin + ko-trimoksazol ve kapak replasmanı

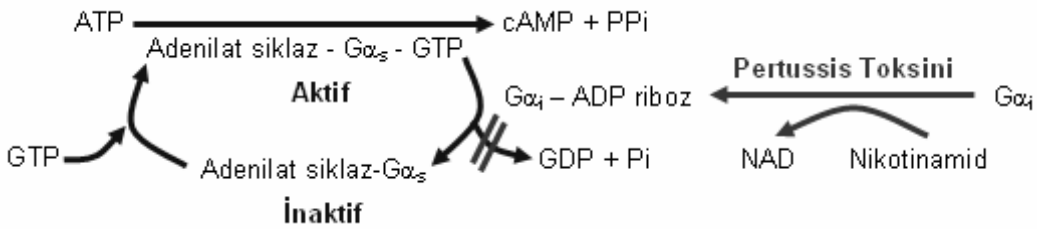
Komplikasyonlar:

- **İskelet sistemi:** En sık komplikasyon grubudur. Akut olgularda **sakroileit**, subakut ve kronik olgularda ise **spondilit** en sık eklem tutulumlarıdır. Vertebra korpusları ve diskler de infekte olabilir.
- **GİS:** Brucella abortus **granülomatöz**, Brucella melitensis diffüz hepatite; Brucella suis ise karaciğer apsesine neden olur.
- **Kardiyovasküler sistem:** Brusellozdan en sık (%85) ölüm nedeni **endokarditttir** (aort kapağında).

BORDETELLA PERTUSSIS

- Zorunlu aerop, gram negatif bir basildir. Bordet-Gengou besiyerinde ürer. Tek konağı insandır.
- Siliyer solunum yolu epiteline tutunur. Kültür için örnek, nazofarinkse kadar uzatılan **özel eküvyona veya plağa öksürtülerek** alınır.
- Patogenezde rol oynayan başlıca virülans faktörleri şunlardır:
  - **Filamantöz (ipsi) hemaglütinin:** Siliyer solunum epiteli hücrelerine yapışmasndan sorumludur.
  - **Pertussis toksini (pertussijen):** A-5B yapısındadır. Sistemik belirtilerden sorumludur.
    - ✓ İpsi hemaglütinin ile birlikte bakterinin **konak hücreye yapışmasını** sağlar.
    - ✓ Temas ettiği dokuların histamine duyarlılığını artırır.

- ✓ Toksinin A alt birimi **ADP riboziltransferaz** etkinliğine sahiptir, mukus sekresyonunu artırır.



- ✓ Pertussijen, T lenfosit yüzey reseptörlerini kapatarak bunların lenfoid dokuya tutunmalarını önler. Dolaşımda hapis kalan çok sayıdaki T lenfosit, **lenfositik lökositoza** neden olur.
- ✓ İnsülin salgılatma ve hipoglisemi geliştirme özelliği de vardır.

➢ **Trakeal sitotoksin:** Siliyer hareketleri durdurur ve epitel hücrelerinin yapısını bozar. Hastalığın uzun sürmesinin nedenidir.

Klinik özellikler:

1. **Dönem (kataral):** Nezle ve düşük dereceli ateş tablosudur.
2. **Dönem (spazmodik öksürük):**
   - ➢ Kentöz
   - ➢ Dil frenulumu ülserleri
   - ➢ Kafa içi basıncı artışı → Beyin parankimine kanama, konvülsiyonlar, konjunktival kanamalar
3. **Dönem (iyileşme):** Sekonder bakteriyel pnömoniler, ensefalopati ve epilepsi; ölüm → ASYİ.

FRANCISELLA TULARENSIS

- Tularemi hastalığının etkenidir. Hayvanların kirlettiği besinlerle, direkt kontakt ile bulaşır.
- Ülsero-glandüler (en sık), glandüler, orofarinjeal, tifo benzeri, okülo-glandüler formlar.
- Ülseroglandüler → Yüksek ateş (en sık), apseler, bölgesel LAP → **Akut süpüratif lenfadenit**.
- Tedavi → Streptomisin.

NON-FERMENTATİF GRAM NEGATİF BASİLLER

ÜÇ ÖNEMLİ NON-FERMENTATİF HASTANE İNFEKSİYONU ETKENİNİN AYIRICI ÖZELLİKLERİ		
	Oksidaz	**Hareket**
Pseudomonas aeruginosa	+	+
Stenotrophomonas maltophilia	-	+
Acinetobacter baumannii	-	-

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Bazı Pseudomonas türleri, üretildikleri besiyerlerini, yanık infeksiyonu ve yara bölgelerini; **piyosiyanin** pigmenti ile turkuaz-mavi renge, **piyoverdin** ile ultraviyole ışığı altında sarı-yeşil renge, **piyorubin** ile de kahverengi-kırmızı renge boyar. Piyosiyanin insan hücresini öldürür.

Kistik fibrozlu hastalarda kolonize olan kökenleri mukoid bir glikokaliks (**mukoid ekzopolisakkarid, MEP**) bulundurur. Tekrarlayan **aljinat** moleküllerinden oluşur.

Pseudomonas aeruginosa, ekzotoksin A ile, difteri toksinine benzer şekilde, **NAD'nin ADP-ribozunu**, insan hücresinin **Uzama Faktörü-2'sine (eUF-2, eUF-G, eEF-2, eEF-G) transfer eder**. eUF-2 inaktif hale gelir. Ribozomun translokasyonu gerçekleştirilemez. Protein sentezi önlenir, nekrozlar gelişir.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA İNFEKSİYONLARI
Bakteriyemi ve sepsis (hastanede, malignitelilerde, nötropeniklerde)
Sağ kalp endokarditleri (IV ilaç bağımlıları)
Trakeobronşit ve nekrotizan bronkopnömoni (KOAH, kistik fibroz)
Kronik veya malign eksternal otit (diyabetiklerde fazla), kronik otitis media
Ektima gangrenozum (diyabetiklerde fazla), yara ve yanık infeksiyonları
Üriner sistem, GİS ve MSS infeksiyonları (hastanede manipülasyon)
Osteomiyelit (IV ilaç bağımlıları)

- Sistemik yayılımlı olgularda, özellikle diyabetiklerde, ciltte hemorajik ve nekrotik lezyonlar (**ektima gangrenozum**) gözlenir.
- İntravenöz ilaç bağımlılarında görülen **sağ kalp (triküspid) endokarditlerinin** en sık ikinci etkenidir. Staphylococcus aureus, bu olgulardan sorumlu en sık patojendir.

KİSTİK FİBROZLU HASTALARDA PNÖMONİ ATAKLARINDAN SORUMLU MİKROORGANİZMALAR

İlk 2 yaş:
1. Staphylococcus aureus
2. Haemophilus influenzae

2 yaş sonrası:
1. Pseudomonas aeruginosa
2. Staphylococcus aureus
3. Burkholderia cepacia
4. Mycobacterium avium-intracellulare

- YBÜ'de, **ventilatör tedavisi** altında bulunanlarda gelişen ağır pnömonilerin başta gelen nedenidir.
- İnvazif girişimlere bağlı olarak üriner, yanık ve yara infeksiyonlarına yol açar. Üriner veya vasküler kateter uygulamaları gibi girişimlerin sıklıkla yapıldığı hastalar önemli risk gruplarını oluşturur.

- Lomber ponksiyon ya da beyin cerrahisi operasyonlarından sonra meydana gelen akut bakteriyel **menenjitlerde** ilk planda düşünülmesi gereken etkendir.
- Sağlıklı bireylerde dış kulak yolu florasında yer alan bir bakteridir. Özellikle yüzücüler gibi uzun süre su içinde bulunanlarda eksternal otit tablolarına (**yüzücü kulağı**) yol açar. Eksternal otitlerin %70'lik çok büyük bir bölümünden sorumludur. İmmünolojik dengenin bozulması halinde, özellikle yaşlı **diyabetiklerde** yaşamı tehdit eden **malign eksternal otit** tablosuna yol açar.
- İntravenöz ilaç bağımlılarında servikal, komplike üriner infeksiyonlu yaşlılarda lomber, pelvik operasyon sonrasında ise pelvis **osteomiyelitlerine** yol açar.
- Bakteriyel keratitlerin, özellikle **kontakt lens** kullanımı ile gelişenlerin ana nedenini oluşturur.

Tedavi: Duyarlılık testi sonuçlarının beklenemeyecekse;

- Tobramisin, gentamisin veya amikasin gibi bir **aminoglikozid VEYA bir kinolon VE**;
- Bir **anti-pseudomonal penisilin** (karbenisilin, mezlosilin, piperasilin) **VEYA**
- Seftazidim ve sefoprazon gibi **anti-psödomonal 3. kuşak sefalosporin VEYA**
- Karbapenemler kombine edilir.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

- Non-fermentatif, **oksidaz negatif**, hareketli bir bakteridir.
- Dezenfektanlara dirençli hastane infeksiyonu etkeni.
- Ko-trimoksazole duyarlı.

BURKHOLDERIA CEPACIA

- Tedavi ve korunmada gecikilmiş, terminal dönemdeki kistik fibrozlular olgularda ciddi sorun.
- Progressif bir seyirle fulminant, nekrotizan pnömoni ve bakteriyemi tablolarına yol açar.

ACINETOBACTER BAUMANNII

- Hareketsiz, kokobasil şeklinde, oksidaz negatiftir.
- Ventilatör, invazif monitörlerde kolonize olur.
- Hastanede, tedavi (ventilatör, periton diyalizi) veya tanı (lomber ponksiyon, miyelografi) amacı ile yapılan girişimlerden sonra gelişen hastane infeksiyonlarına neden olur.
- Pnömoni (en sık), bakteriyemi, endokardit, menenjit ve üriner infeksiyonlara yol açar.

Risk Faktörü-Etken İlişkisi

- **Yabancı cisim varlığı:**
  - Staphylococcus epidermidis
  - Propionibacterium acnes
  - Candida albicans
- **Üriner kateter:**
  - Escherichia coli
  - Klebsiella pneumoniae
- **Splenektomi:**
  - Streptococcus pneumoniae
  - Haemophilus influenzae
  - Neisseria meningitidis
- **Diabetes mellitus:**
  - Staphylococcus aureus
  - Candida albicans
  - Pseudomonas aeruginosa
- **Alkolizm:**
  - Streptococcus pneumoniae
  - Klebsiella pneumoniae
- **Yanıklar:**
  - Pseudomonas aeruginosa
- **Hematoproliferatif hastalıklar:**
  - Cryptococcus neoformans
  - Varicella zoster virüs
  - Listeria monocytogenes
- **Ventilatör tedavisi:**
  - Pseudomonas aeruginosa
  - Staphylococcus aureus (MRSA)
  - Klebsiella pneumoniae
  - Acinetobacter baumannii
- **İmmünsüpresyon:**
  - Nocardia asteroides
  - Mikobakteriler
  - Aspergillus türleri
  - Candida albicans
  - Toxoplasma gondii
  - Pneumocystis carinii
  - Herpes simplex virüs
  - Varicella zoster virüs
  - Sitomegalovirüs
- **Granülositopeni:**
  - Bakteri:
    - Stafilokoklar
    - Enterokoklar
    - Pseudomonas aeruginosa
    - Klebsiella pneumoniae
    - Stenotrophomonas maltophilia
    - Legionella türleri
  - Mantar:
    - Candida türleri
    - Aspergillus türleri
  - Virüs:
    - Herpes simplex virüs
    - Varicella zoster virüs
  - Parazit:
    - Strongyloides stercoralis

ÇEŞİTLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER

MORAXELLA CATARRHALIS

- Oksidaz pozitif-indol negatif non-fermentatif gram negatif diplokoklardır.
- Normal üst solunum yolu ve cilt florasında yer alırlar.
- Akut otitis media ve sinüzitlerin üçüncü en sık etkenidir.
- %90-95 oranında beta laktamaz üretir.

AKUT OTİTİS MEDİA VE SİNÜZİTLER ETKENLERİ
• Haemophilus influenzae • Streptococcus pneumoniae • Moraxella catarrhalis

KOAH HASTALARINDA AKUT PNÖMONİK ALEVLENMELER
• Haemophilus influenzae • Streptococcus pneumoniae • Moraxella catarrhalis

EIKENELLA CORRODENS

- Normal oral florasında bulunan gram negatif, oksidaz pozitif, non-fermentatif, **fakültatif anaerop** küçük bir basildir.
- İnsan ve hayvan ısırıklarının ve yumruklaşma sonucu elde gelişen inatçı ve ciddi **ezilme infeksiyonlarının** önemli bir etkenidir.
- Nadir bir **doğal kapak endokardit** etkenidir.
- Metronidazol ve klindamisine dirençlidir → SAM.

HACEK GRUBU BAKTERİLER

- **H**aemophilus aphrophilus/parainfluenzae
- **A**ctinobacillus actinomycetemcomitans
- **C**ardiobacterium hominis
- **E**ikenella corrodens
- **K**ingella kingae

Oral florada yer alırlar. Zor üretiklerinden **kültür negatif endokarditlere** neden olurlar. İntravenöz ilaç bağımlıları hariç en sık gram negatif endokardit etkenleridir; doğal kapak endokarditlerinin %5-10'undan sorumludurlar.

BARTONELLA TÜRLERİ

Mikoplazmalara benzer şekilde, organizmadaki ökaryotik hücrelerin yüzeyine yapışarak ürerler.

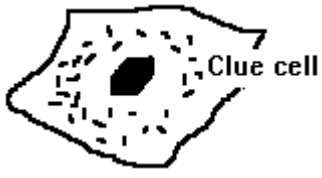
- **Bartonella henselae:**
  - **Basiler anjiyomatöz:** HIV infeksiyonlu hastalarda, cilt ve visseral organlarda kan dolu kesecikler (kistler) oluşur. HIV infeksiyonunun B klinik kategorisi içinde yer alır.
  - **Peliosis hepatitis:** Primer olarak ya da anabolik steroid uygulaması gibi hormon replasman tedavileri sonrasında gelişebilir. Karaciğerde kan dolu kesecikler ortaya çıkar.
  - **Kedi tırmığı hastalığı**
- **Bartonella bacilliformis:** Eritrositleri tutan tek bakteridir. **Oroya ateşi** tablosu gelişir.

CALYMMATOBACTERIUM GRANULOMATIS

- Cinsel temas ile bulaşan **granüloma inguinale** (donovanyoz) hastalığının etkenidir.
- Kapsüllü, hareketsiz, gram negatif boyanan küçük basillerdir.
- **Ağrısız**, kolayca kanayan genital ülserler ortaya çıkar. Lenf dolaşımı bozulduğu için lenfödem ve **dış genital organ elefantiyazı** görülebilir.
- Granülomatöz lezyonlardan alınan materyalin Wright ya da Giemsa boyaları ile, bu hücrelerin içinde çengelli iğne görünümünü anımsatan 1-25 adet kokobasil görülür (**Donovan cisimcikleri**)

GARDNERELLA VAGINALIS

- Sağlıklı kadınların %20-40'ında vajinal florada yer alır.
- Normal florada yer alan Gardnerella vaginalis; aynı ortamda yaşamakta olan Bacteroides türleri, **Mobiluncus** türleri ve peptostreptokoklar gibi anaerop bakteriler ile işbirliği yaparak **bakteriyel vajinoza** neden olur.



VAJİNAL İNFEKSİYONLAR

- **Puberte öncesi:** Vajinal mukoza kolumner epitel özelliğindedir. Ortamda alkalen pH söz konusudur. Flora, postmenopoze dönemde olduğu gibi, baskın olarak gram pozitif koklar ve gram negatif basillerden oluşmaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise vajinal mukoza yassı epitel haline dönüşür, yüksek düzeyde östrojenin varlığında oldukça önemli oranda glikojen depolamaya başlar ve kalınlaşır. Östrojen çekildiğinde tersine incelir ve atrofik hal alır.

  Puberte öncesinde görülen vajinitlerde etkenler genellikle kolondan yayılım, kontamine ellerden bulaş veya cinsel kötüye kullanma sonucunda ortaya çıkar. Başlıca etkenler A grubu dahil streptokoklar, Escherichia coli ve kanlı akıntı söz konusu ise Shigella türleridir.

- **Doğurganlık çağı:** Bir kadının vajinal mukozasında birikmiş haldeki glikojen, laktobasiller ve Corynebacterium türlerince sürekli olarak metabolize edilir, laktik asit ve asetik asit ortaya çıkar. Sonuçta vajinal pH düşük düzeylerde, 3.8-4.5 aralığında tutulur.

  Erişkinlerde vajinal semptomlara yol açan üç önemli neden şunlardır:

  1. Bakteriyel vajinoz (%40-50).
  2. Candida albicans vulvovajiniti (%20-25).
  3. Trichomonas vaginalis vajiniti (%15-20).

  Bakteriyel vajinoz: Bu klinik tablo, normalde vajinal florada yer alan Gardnerella vaginalis'in; Mobiluncus, peptostreptokoklar, Bacteroides türleri gibi anaerop bakteriler ve genital mikoplazmalar ile işbirliği yaparak vajinal epitel kaybına yol açması durumu için kullanılır. Tüm vajinal infeksiyonlar içinde **en sık** karşılaşılan tablodur.

  Vajinal sekresyonda lökosit sayısı, bir bakteriyel infeksiyonda beklenenden oldukça azdır. Bunun nedeni, vajinit etkenlerinin aksine, bu bakterilerin vajinal mukozaya invazyon yapmaması ve sadece yüzeyel hücre destrüksiyonuna neden olmalarıdır. Sonuç olarak, bu tür infeksiyonlara **vajinit değil, vajinoz** adı verilmiştir. Hangi etkenle gelişirse gelişsin, vajinitlerde mutlaka vajinal mukozada ödem ve eritem görülür. Vajinozlarda ise yoktur.

  Normal florada yer alan Gardnerella vaginalis; aynı ortamda yaşamakta olan Bacteroides ve Mobiluncus türleri ve peptostreptokoklar gibi anaerop bakteriler ile işbirliğine girer. Bu bakteriler arasında tipik bir kommensallik söz konusudur. Gardnerella vaginalis, ortamdaki protein yapıları aminoasite dönüştürür, anaeroplar ise bunlardan **amin** oluşturur. Aminler bölgedeki **pH'ı yükseltir** ve Gardnerella vaginalis için rahat bir ortam oluşur. Bu arada ortam pH değişikliği nedeni ile laktobasiller azalır ve asidite daha da bozulur. Ortam daha da alkali hal alır. Sonuçta, ortamda Gardnerella vaginalis artmış ise, laktobasiller azalmıştır.

  Olguların yarısı asemptomatiktir. Kokulu vajinal akıntıdan yapılan sürüntünün boyamasında, az sayıda lökosit ve kıvrık, virgülsü **Mobiluncus** görülmesi, bakteriyel vajinozlar için tipiktir.

  Tanıda kullanılan Amsel kriterleri:

  - Yapışkan, süt gibi vajinal akıntı,
  - Akıntıda az sayıda lökosit bulunması,
  - Pozitif Whiff testi,
  - Vajinal pH'ın yüksek (>4.5) bulunması ve

- Vajinal sürüntüde ipucu hücrelerinin (clue cells) görülmesi.

Bakteriyel vajinozların tedavisinde antianaerop özellikli ilaçlardan en çok **metronidazol** tercih edilir.

CİNSEL TEMAS İLE BULAŞAN HASTALIKLARIN ETİYOLOJİK SINIFLAMASI	
SORUMLU AJAN	**NEDEN OLDUĞU HASTALIK VEYA SENDROMLAR**
BAKTERİ	
Neisseria gonorrhoeae	Üretrit, epididimit, proktit, servisit, endometrit, salpenjit, perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis Sendromu), bartolinit, farenjit, konjunktivit, prepubertal vajinit, prostatit?, ek gland infeksiyonları, amniyotik infeksiyonlar, yaygın (dissemine) infeksiyon, koriyoamniyonit, erken membran rüptürü ve prematüre doğum
Chlamydia trachomatis	Üretrit, epididimit, proktit, servisit, endometrit, salpenjit, perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis Sendromu), bartolinit, prepubertal vajinit, infantta otitis media, koriyoamniyonit?, erken membran rüptürü?, prematüre doğum, inklüzyonlu konjunktivit, infant pnömonisi, trahom ve LGV
Mycoplasma hominis	Postpartum ateş, salpenjit?
Ureaplasma urealyticum	Nongonokoksik uretrit, koriyoamniyonit?, prematüre doğum
Treponema pallidum	Sifiliz
Hemophilus ducreyi	Şankroid
Calymmatobacterium granulomatis	Granuloma inguinale (donovanyoz)
Gardnerella vaginalis	Gardnerella ile ilişkili (nonspesifik) vajinoz
Shigella türleri	Homoseksüel erkekte şigelloz
Campylobacter türleri	Enterit, proktokolit
Grup B streptokok	Neonatal sepsis, neonatal menenjit
VİRÜSLER	
Herpes simpleks virüs (HSV)	Primer-tekrarlı genital herpes, aseptik menenjit, neonatal herpes, servical displazi ve kanser (?), vulvada in situ kanser?
Hepatitis B virüsü (HBV)	Akut-kronik hepatit B, poliarteritis nodosa, kronik membranöz glomerülonefrit, mikst kriyoglobülinemi?, polimiyalji romatika?, hepatosellülar kanser
İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)	HIV infeksiyonu, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS)
Hepatitis A virusu (HAV)	Akut hepatit A (anal-oral seks)
Sitomegalovirus (CMV)	Heterofil antikor negatif infeksiyöz mononükleoz, konjenital infeksiyon, büyük doğumsal defektler ve infant mortalitesi, mental retardasyon, sensorinöral sağırlık gibi kavrama bozuklukları, servisit?, immünsüppressif olanlarda çok yönlü tablolar
İnsan papilloma virüsü (HPV)	Kondilomata akuminata, laringeal papillom, servikal displazi
Molluscum contagiosum virüsü	Genital molluskum kontajiyozum
İnsan herpesvirüsü-8	Kaposi sarkomu, Castleman hastalığı, multipl miyelom, B lenfomaları
PROTOZOONLAR	
Trichomonas vaginalis	Trikomonal vajinit
Entamoeba histolytica	Homoseksüel erkeklerde amibiyaz
Giardia lamblia	Homoseksüel erkeklerde giardiyaz
MANTARLAR	

Candida albicans	Vulvovajinit, balanit
EKTOPARAZITLER	
Phthirius pubis	Kasık biti infestasyonu
Sarcoptes scabiei	Uyuz

LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Etken:

- Aerop, hareketli bir bakteridir. Standart Gram yöntemi ile iyi boyanmaz.
- Karbonhidratları okside ve fermente etmez, enerjilerini aminoasitlerden edinirler.
- Üreme ortamlarında fazla miktarda **demir ve sisteini** gereksinirler. Tıbbi Karbonlu Maya Ekstreli agarda (Charcoal Yeast Extract Agar-CYEA) üretilebilirler. Katalaz ve oksidaz pozitiftir.
- **Hastalıklar:**
  - **Pnömoni:**
    - ✓ Legionella pneumophila (ARB negatif) → **Lejyoner hastalığı**
    - ✓ Legionella micdadei (ARB pozitif) → **Pittsburg pnömonisi**
- **Pontiac hastalığı:** Legionella pneumophila'nın neden olduğu yaygın miyalji, grip benzeri tablodur.

Epidemiyoloji: Suların durağan olduğu, bekletildiği; su kulelerinde, otel, hastane, konferans salonu gibi büyük mekanların hava ısıtma ve nemlendirme sistemlerinde ve su borularında, burada yaşayamayan diğer mikroorganizma debrislerinin oluşturduğu **biyofilmlerde** ürer. İnsandan insana bulaşma söz konusu değildir. Bulaş, bakteri yüklü, pulvarize aerosoller yoluyladır. Aynı otobüste seyahat, aynı hastane koğuşunda yatma ve aynı konferans salonunda bulunma gibi faktörlerin bulaştaki kesin etkisi kanıtlanmamıştır.

LEJYONER HASTALIĞI İÇİN BİLİNEN RİSK FAKTÖRLERİ
- Hücresel immünite defekti (**en duyarlı popülasyon**)
- İleri yaş

Patogenez: İntrasellüler yaşama özelliğindedir; makrofajlar içinde yaşamını sürdürebilir. Makrofajlar, bu bakterilerin dış membran proteinlerinin (makrofaj invazyon proteini) yönlendirmesi ile bakterileri uzun bir psödopod çıkararak sararlar ve sonra içeriye alırlar. Fagositoz eylemine rağmen **fagozom-lizozom füzyonunu**, oksidatif patlamayı önlerler. Asıl savunma, hücresel immünitedir.

Klinik Özellikler: Klinik yelpaze, bronşiyolit tablolarının söz konusu olduğu bir **atipik pnömoni** tablosundan, oldukça ağır seyirli bir **tipik-lober pnömoniye** kadar değişebilir. Atipik pnömoni etkenleri arasında yer almakla birlikte, tipik pnömoni tablosu da sergileyebilir. Başlıca klinik özellikler şunlardır:

- Ateş genellikle 40^0C'a kadar yükselir.
- Çoğunlukla balgam çıkarılmayan (non-prodüktif) kuru öksürük vardır.
- Olguların yarıdan azında karın ağrısı, bulantı, kusma ve **sulu ishal** gibi GİS belirtileri tabloya eklenir.
- Hiponatremi, hipofosfatemi, serumda LDH yüksekliği önemli özelliğidir.
- Olguların %10'unda böbrek yetmezliği bulguları (proteinüri, mikroskopik hematüri, anormal kan üre ve kreatinin değerleri vb.) elde edilebilir.
- Nadir bazı olgularda hepatit, miyokardit ve perikardit gibi kalp tutulumları görülebilir.

LEJYONER HASTALIĞI
- Lober pnömoni (alveolit) gibi;
  - Balgamda bol nötrofil

- Gram boyamada bakteri yok
- Standart besiyerlerinde üreme yok

- Atipik pnömoni gibi de;
  - Ekstrapulmoner tutulumlar

Tanı:

- Hastaların balgamının Gram boyamasında az ya da çok sayıda nötrofil olsa da, herhangi bir **bakterinin gösterilememesi** önemli bir tanısal destektir.
- **Üst solunum yolu sekresyonlarının** özgül besiyerlerine (CYEA) ekimi ile tanı kesinleştirilir.
- Sekresyonlarda ve **idrarda** antijen arama teknikleri kullanılabilir.
- Akciğer biyopsi örneğinde floresan antikor boyama ile antijen tayini önemlidir.
- Klinik örneklerde PCR ile antijen araştırmaları ile de tanı konabilir.

Tedavi: Makrolidler, kinolonlar veya tetrasiklinler seçilmeli, ağır olgularda bunlara rifampisin de eklenmelidir (Makrolid+Rifampisin).

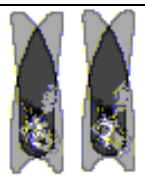
Sefalosporinlere Dirençli Bakteriler

- Listeria monocytogenes
- Enterococcus faecalis
- Legionella pneumophila

PNÖMONİLER

1. **Toplum kaynaklı pnömoniler:** Güncel yaşantı sırasında edinilen pnömonilerdir. En çok karşılaşılan pnömoni türüdür.
   - **Lober-tipik pnömoni:** Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus ve Klebsiella pneumoniae gibi bakteriler alveoler boşluğa ulaşarak bu bölgede inflamasyona (alveolite) yol açarlar. Bu durumda pürülan bir infeksiyon söz konusudur.
   - **Atipik pnömoni:** Bronş ağacının daha üst kısımlarına tropizmi olan virüsler, klamidyal etkenler, Coxiella burnetii ve Mycoplasma pneumoniae gibi bakteriler ise larenjit, trakeit, bronşit, bronşiyolit ve interstisyel pnömoni tablolarına neden olurlar.

ATİPİK PNÖMONİLERİN ÖZELLİKLERİ VE SORUMLU ETKENLER

Yakınmalar	Fizik muayene bulguları	Kan bulguları	Akciğer Radyolojisi	Etkenler
Ateş	Ateş (<39°C)	BK:5-15 bin/mm^3		**PRİMER:**
Halsizlik	Dinleme bulgusu yok ya da	Sedim.:<50 mm^h		M.pneumoniae
Öksürük	Ronküs			**DİĞERLERİ:**
Baş ağrısı	Ral (nadir, lejyoner h.)	Formül: Normal		C.burnetii
Boğaz ağrısı	Splenomegali	Hepatite ait ***		C.psittaci
Ses kısıklığı	İkter, hepatomegali *			C.pneumoniae
Balgam (nadir)				L.pneumophila
Dispne (nadir)			Psittakoz Diğerleri	F.tularensis
Yan ağrısı (nadir)				Virüsler **

* Q ateşinde önemli bir aksesuvar bulgu hepatittir (Pnömoni + Hepatit → Q Humması

** İnfluenza A ve B virüsü (erişkin), RSV (çocuk), Parainfluenza virüs, Adenovirüs, Rubeola virüs, VZV

TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİ HASTALARININ

HASTANEYE YATIRILMA KRİTERLERİ (RİSK FAKTÖRLERİ)
• 60 yaşın üzerinde olmak • KOAH, bronşektazi, kistik fibroz ve son bir yılda pnömoni öyküsünün varlığı • Aspirasyon kuşkusu • Splenektomize olmak • Akciğer dışı bir organ patolojisi varlığı (kalp ve böbrek hastalıkları, malignite vb.) • Hipoksi klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı • Bakımevinde yaşamak, sosyal endikasyonlar

TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİ HASTALARININ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIRILMA KRİTERLERİ (AĞIRLAŞTIRICI FAKTÖRLER)
Hastaneye yatırma kriterlerine ek olarak aşağıdakilerden birinin bulunması: • Sepsis ve şok tablosu (ör. vazopressör ile düzeltilebilen hipotansiyon) • Mekanik ventilasyon gerektiren ciddi solunum sıkıntısı • Oligüri (idrar miktarının 20 mL/saat altında olması) • Lökopeni, lökositoz, nötropeni • Radyolojik olarak hızlı progresyon görülmesi, apse, çok lobda infiltrasyon vb. varlığı

TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİLERİN TEDAVİSİ (CDC)
• **Evinde tedavi:** Makrolid[1] veya doksisiklin veya klavülanik asid + amoksisilin • **Hastanede tedavi:** IV beta laktamlı[2] + makrolid[1] • **YBÜ'de tedavi:** IV beta laktamlı[3]+ IV makrolid[4] veya IV levofloksasin
[1] Eritromisin, azitromisin, klaritromisin [2] Sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, sülbaktam-ampisilin [3] Seftriakson, sefotaksim [4] Eritromisin, azitromisin

	Lober Pnömoni	Atipik Pnömoni
Hastadan sağlamlara bulaşma	-	+++
Ateşin titreme ile yükselmesi	+++	+
Ateşin 1-2 günde 39-40^{o}C'a çıkması	+++	-
Ateşin 3-5 günde 38^{o}C'a çıkması	+	+++
İnspiratuvar yan ağrısı	+++	-
Kanlı, pürülan balgam	+++	-
Mirinjit bulunması	-	++
Eritrosit sedimantasyon hızı > 50 mm^{h}	+++	-
C-reaktif protein pozitifliği	+++	+
Balgamda bol gram pozitif diplokok	+++	-
Balgamda bol nötrofil	+++	-
Balgamda lenfosit	-	+++
Akciğer grafisinde plevral effüzyon	+++	-
Beta laktamlara iyi yanıt	+++	-

2. Hastane kaynaklı pnömoniler:

- Hastaneye yatıştan en az 48-72 saat sonra ya da taburcu olduktan sonra 48 saat içinde gelişir.
- Hastane infeksiyonlar içinde üriner infeksiyonlardan sonraki en sık 2. infeksiyon
- YBÜ infeksiyonları içinde ise en sık 1. etkendir.
- Mortalitesi en yüksek hastane infeksiyonudur.

- Gelişimine gerekçesi → Mikroaspiratlar
- Hastane etkenlerince oluşturulur. En sık izole edilenler **Pseudomonas aeruginosa** ve Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Serratia marcescens ve Enterobacter türleri gibi **enterik bakterilerdir**. Gram negatif basilleri **Staphylococcus aureus** (%15-30) izler.

3. **İmmün yetmezlik zemininde gelişen pnömoniler:** Solid organ transplantasyonu olanlarda sitomegalovirüs (CMV) en sık pnömoni ve en sık infeksiyöz komplikasyondur.
   Yaşlılar, immün sistemi baskılayan tedavi uygulananlar ve hücresel immünite defekti bulunanlarda özellikle Legionella pneumophila ve Nocardia asteroides pnömonisi akla gelmelidir.

TEDAVİSİZ HIV İNFEKSİYONLARINDA FIRSATÇI AKCİĞER İNFEKSİYONLARI	
CD4+ T Lenfosit sayısı	**Gelişen akciğer hastalığı**
200/mm^3	Tüberküloz reaktivasyonları Pneumocystis carinii (Pneumocystis jerovicii) pnömonisi
100-200/mm^3	Histoplazmoz
100/mm^3	İnvazif asperjilloz
<50/mm^3	Önce CMV infeksiyonları En son Mycobacterium avium-intracellulare infeksiyonu

   HIV infeksiyonlularda tüberküloz görülme sıklığı normal popülasyona göre yüzlerce kat artmıştır ve genellikle de çoğul ilaç dirençlidirler. İnvazif asperjilloz, özellikle miyelosüpresyon uygulanmış hastalarda da ciddi pulmoner infeksiyonlara neden olur.
   Nötropenik (<500/mm^3) hastalarda ve hümoral immünite defekti olanlarda endojen floraya ait Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli gibi enterik bakteriler ve Pseudomonas aeruginosa başlıca etkenlerdir.

4. **Aspirasyon pnömonisi:**
   - Orofarinks içeriğinin aspire edilmesi sonucunda gelişen pnömonilerdir.
   - Aspirasyon pnömonilerinin %45-55'inden tek başına non-fragilis Bacteroides ve Porphyromonas türleri, Prevotella melaningenica, Fusobacterium nucleatum ve peptostreptokoklardan oluşan ağız içi anaeropları sorumludur.
   - %25-45 olguda bunlara şunlar eklenir;
     - ✓ Toplum kaynaklı olanlarda → Pnömokoklar, Haemophilus influenzae ve enterik bakteriler
     - ✓ Hastane kökenli aspirasyon pnömonilerinde → Pseudomonas aeruginosa ve Klebsiella pneumoniae gibi hastane etkeni gram negatif basiller ve Staphylococcus aureus eklenir.

GRAM NEGATİF KOKLAR

NEISSERIA GONORRHOEAE (GONOKOKLAR)

Etken: Gram negatif, katalaz ve oksidaz pozitif bakterilerdir. 1 μm büyüklüğünde diplokoklardır; görünümleri kahve çekirdeği şeklindedir. Virülans faktörleri:

- **En önemli virülans faktörleri piluslarıdır**. Bunlarla genital mukozaya yapışırlar. Çok sayıda antijenik varyasyon gösterirler → Tekrarlı infeksiyon.
- Hücre duvarındaki porin proteinlerini oluşturan **Omp II**, ikinci önemli virülans faktörüdür.
- Endotoksinleri **LOS** yapısındadır.
- **IgA1 proteaz:** Konak IgA'sını menteşe bölgesinden kırar.

Gonokoklar glukozu oksidatif olarak metabolize ederler. **Maltoz**, laktoz ve sukrozu ise kullanamazlar. Maltozu kullanamaması, meningokoklar ile önemli ayrım kriteridir. Modifiye Thayer-Martin jeloz ve çikolatamsı agarda üretilebilirler.

GONOKOK-MENİNGOKOK AYRIMI		
	Gonokok	**Meningokok**
Kapsül	Yok	Var
Maltoz	Kullanmaz	Kullanır
Penisilinaz	Üretir	Üretmez
PBP değişimi	Var	Yok
Pilus değişimi	Var	Yok

Klinik özellikler: Gonore, **en kısa kuluçka süreli** (2 gün) cinsel temas ile bulaşan hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde klamidyal infeksiyonlardan sonra en sık karşılaşılan CTBH'dir. Gelişmekte olan ya da geri kalmış ülkelerde ise klamidyal infeksiyonlara göre daha sık görülür.

a) Erkek infeksiyonları: Ön üretrit ile başlar. Başlıca belirtileri; dizüri, glans ucunda kaşıntı, hiperemi ve en önemlisi yeşilimsi-sarı üretral akıntıdır.

b) Kadın infeksiyonları: Gonore kadında, kolumner epitele ilgisi nedeniyle özellikle uretra ve uterus serviksini tutar. En sık servisit etkenleri gonokoklar ve klamidyalardır.

- Endoservisit ile başlayan tablo siliktir. Bu nedenle salpenjit, pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ve genital apseler gibi geç komplikasyonlar da sıktır.
- Olguların %50'sinde gonokoklar ile Chlamydia trachomatis birlikte bulunur (ko-infeksiyon).
- En önemli komplikasyonu olan PID, tuba-ovaryen apseler ve peritonite de yol açabilir. PID gelişimine neden olan faktörlerden önemli birisi, **rahim-içi araç** kullanımıdır.
- Klamidyalar gibi, lenfatik yayılımla perihepatite yol açabilirler (**Fitz-Hugh-Curtis sendromu**).
- Tedavisiz kadınlarda %1-3 olasılıkla dissemine gonokok infeksiyonu (bakteriyemi) gelişebilir. Gonokoksik artrit (en sık tablo), endokardit ve menenjit gelişir. Artritin görülmesi, olguda disseminasyonun kesin delili olarak kabul edilir. Tablo; el, el bileği, diz (sık), dirsek eklemlerinde asimetrik septik monoartrit şeklindedir. Ekstremite distal kısımlarının cildini tutan dermatit görülebilir (ağrılı papüller, **nekrotik püstüller**).

c) Yenidoğan infeksiyonları: Anneden doğum sırasında yenidoğana bakteri bulaşı gerçekleşebilir. İhmal edilirse körlüğe yol açan iki taraflı göz infeksiyonları (**ophthalmia neonatarum**) gelişir.

YENİDOĞAN KONJUNKTİVİTLERİ

İlk birkaç saat içinde … Göze damlatılan damlalara bağlı şimik konjunktivit
İlk 1-2 gün içinde … Gonokoksik konjunktivit, ophthalmia neonatarum
5-12. günler arasında … Klamidyal konjunktivit

Tanı: İnceleme materyali hasta başında, akıntıdan direkt olarak alınır. Erkekte üretral akıntı, kadında ise uterus serviksinden alınan sürüntü Gram ve Metilen Mavisi yöntemi ile boyanır. Metilen Mavisi yöntemi ile boyanan akıntı yaymasında nötrofiller içerisinde ve bir miktar da dışarısında tipik diplokokların, Gram boyamada ise gram negatif diplokokların görülmesi tipiktir ve kesin tanı koydurur. Semptomatik erkeklerde Gram boyamanın duyarlılık ve özgüllüğü >%95'dir. Materyalin alınmasında sentetik fiberli eküvyonlar kullanılmalıdır. En güvenilir tanı etkenin üretilmesidir (hasta başı ekimi). Ekimler karbon kağıdına sarılmalıdır.
Tedavi: Gonokoklar, meningokokların aksine penisilinaz üretebilirler. PBP değişimi de penisilin direnci geliştirebilirler. Komplike olmamış olgularda seftriakson tek doz ve 7 gün doksisiklin kullanılır.

NEISSERIA MENINGITIDIS (MENİNGOKOKLAR)

Etken: Kapsüllü, gram negatif diplokoklardır. Maltoz (+) olması ile gonokoklardan ayırt edilirler. Grup B'nin kapsülü, grup B streptokoklar ve Escherichia coli K1 kökeni gibi **siyalik asit** yapısındadır.

SIK KARŞILAŞILAN MENENJİTLER			
AKUT MENENJİTLER		**KRONİK MENENJİTLER**	
Pürülan (Bakteriyel)	**Aseptik**	**Pürülan (Fungal)**	**Aseptik**
Primer: N.meningitidis (1) Sekonder: S.pneumoniae (2) H.influenzae (3) Grup B Streptokok E.coli L.monocytogenes, vb.	Viral (Mumps,HSV) Plasmodium türleri Toxoplasma gondii L.ichterohaemorragiae Mycoplasma pneumoniae Beyin apse ve tümörü Vertebra osteomiyeliti	C.neoformans Candida türleri Coccidioides immitis	M.tuberculosis T.pallidum
BOS boz renkli, bulanık Binlerce/mm^3 nötrofil Şeker çok düşük 1,2,3 için Lateks Ag.Testi	Renksiz, berrak 100-1000/mm^3 lenfosit **Şeker normal** LCM'de >2000/mm^3	Boz-bulanık %60 nötr,%40 lenfosit Şeker düşük İmmün yetmezlikli	Ksantokromik, berrak 100-1000/mm^3 lenfosit **Şeker düşük** Protein çok fazla

Akut Bakteriyel Menenjitler

Tüm akut bakteriyel menenjitlerin %80'inden üç bakteri sorumludur; Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae. Bu "üç menenjit bakterisinin" ortak özellikleri şunlardır:

1. Kapsüllüdürler.
2. Salgıladıkları IgA1 proteaz enzimi ile salgısal IgA'yı menteşe bölgesinden koparırlar.

YENİDOĞAN	**2 AY-6 YAŞ**	**6-50 YAŞ**	**> 50 YAŞ**
Grup B streptokok	(H.influenzae tip b)	**Pnömokok (bireysel)**	**Pnömokok**
Gram (-) basil (E.coli)	**Pnömokok**	Meningokok (kitlesel)	Gram (-) basil
Grup D streptokok	Meningokok	H.influenzae (kapsülsüz)	L.monocytogenes
L.monocytogenes			

Fizyopatoloji:

- Bakteriler aerosol yolla alınırlar, adezyon molekülleri ile siliyasız kolumner nazofarinkse tutunurlar.
- Salgısal IgA'yı tahrip ederler ve bunun maskelemesi ile epitel hücresine girerler.
- Kan dolaşımı ile organlara ve dokulara yayılırlar (**meningokoksemi**). Cilt damarlarına takılarak peteşiyal döküntülerin gelişimine neden olabilirler. Bunun ciddi formuna fulminant meningokoksemi (purpura fulminans, **Waterhouse-Friederichsen sendromu**) denir.
- Endotel hücreleri fenestreli (delikli, porlu) olan, sıkı yapışma özelliği göstermeyen ve bazal membranı ince olan **kan-BOS bariyeri** (KBB) zaten kandan moleküllerin geçişine izin verecek şekilde kurgulanmıştır. Buradan bakterilerin de geçişi kolaydır. Bakteriler, salınan bol miktarda TNF-α ve IL-1β gibi sitokinlerin yardımı ile KBB hücrelerinin sıkılılığını daha da bozarak subaraknoid aralığa (SAA) geçerler.
- SAA içindeki nötrofiller, parankimi penetre eden damarların çevresindeki anatomik Virchow-Robin aralıklarına da girerler. Vasküler yapıları inflame ederler. Bunun sonucunda gelişen trombüsler, parankim nekrozuna yol açar.

Klinik özellikler: Menenjitlerde görülen en sık klinik belirtiler aşağıda sıralanmıştır.

- Yüksek ateş
- Baş ağrısı
- Bulantı, kusma
- Mental değişiklikler (şuur bulanıklılığı, konfüzyon, stupor, koma)

- Diğerleri; nöropsikiyatrik belirtiler (en sık ajitasyon), herpes labialis, peteşiler, patolojik refleksler (Babinski ve eş değerdeki refleksler), konvülsiyondur (menenjitte nadir, ensefalitte sık).

Tedavi: BOS yayması ve lateks aglütinasyon testi ile olgunun meningokoksik menenjit olduğu anlaşılmış ise ilk tedavi seçeneği **penisilin-G**'dir. Penisilin allerjisi var ise **kloramfenikol** uygulanır.

AKUT PÜRÜLAN MENENJİTLERDE "AMPİRİK" TEDAVİ		
YAŞ	**İLK SEÇENEK**	**ALTERNATİF**
0-4 hafta	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin
1-3 ay	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Vankomisin + Kloramfenikol
3 ay-50 yaş	Sefotaksim veya Seftriakson + Vankomisin	Meropenem
> 50 yaş	Sefotaksim veya Seftriakson + Ampisilin + Vankomisin	Meropenem + Ko-trimoksazol

Korunma:

- Temas öncesi … Kapsül aşıları (A+C, A+C+Y+W135 aşıları)
- Temas sonrası:
  - Tek doz … Oral **siprofloksasin** veya **seftriakson**
  - İki günlük … **Rifampisin**

Akut Aseptik Menenjitler ve Ensefalitler

Viral menenjit etkenlerinden poliovirüs ve lenfositik koriyomenenjit virüsü primer; kabakulak, HSV, EBV, CMV, HIV, Rubella ve Rubeola virüsleri ise sekonder menenjit etkenleridir.

Viral ensefalitlerin en sık etkenleri enterovirüslerdir; olguların büyük çoğunluğu yaz sonu-sonbahar başında görülür. Diğer sık etkenler arbovirüsler (arenavirüs, flavivirüs vb.) ve herpesvirüslerdir.

Ensefalitlerde menenjitlerden farklı olarak, sıklıkla **jeneralize ve fokal nöbetler**, motor bozukluklar ve hipertermi görülür. Ense sertliği, menenjitlere göre daha nadirdir. BOS patolojisi saptanmayabilir.

Herpetik ensefalitler hemorajik, nekrotizan ve oldukça ağır tablolardır. Temporal lob tutulumu sonucunda kişilik değişiklikleri, akustik halüsinasyonlar ve afazi baskındır. Tedavide asiklovir kullanılır.

Viral etkenler dışında; mikoplazmalar, klamidyalar, riketsiyalar, mikobakteriler ve spiroketler gibi bakteriler, kriptokok gibi mantarlar, Naegleria fowlerii ve Toxoplasma gondii gibi protozoonlar, neoplazmlar, vaskülitler, nöroleptik ilaçlar da ensefalit gelişimine neden olabilir.

Kronik Pürülan Menenjitler

Fungal menenjitler, büyük **çoğunlukla** AIDS gibi immün defektif hastalarda görülür. Çok sinsi ve tedavisiz olgularda fatal seyirli tablolardır. Menenjite yol açan en sık patojen, **Cryptococcus neoformans'dır**. Akciğerlerden disseminasyon sırasında en sık merkez sinir sistemine oturur. Tipik olarak oldukça yavaş seyirlidir. Baş ağrısı ve karakter değişikliği vardır. Özellikle frontal beyin tümörleri ile karıştırılabilir. BOS çini mürekkebi ile negatif (zıt) boyandığında olguların en az yarısında (%50-75) geniş kapsül ve ekzantrik maya blastosporları görülür. Tedavide Amfoterisin-B verilir. Genel durumu oral tedaviyi tolere edebilecek olgularda oral flukonazol tedavisi önerilir.

Kronik Aseptik Menenjitler

Tüberküloz menenjit, esasen bir meningoensefalittir. Tutulum daha çok pO_2'nin yüksek olduğu beyin tabanındadır. Önce subkortikal bir ensefalit, sonra bu odakların SAA'ya açılması ile menenjit gelişir. Baskın belirtiler kafa çiftlerine aittir. En çok tutulan sinir **N.abducens'dir**, içe şaşılık görülür. **Hidrosefali** en sık komplikasyondur.

GRAM POZİTİF KOKLAR

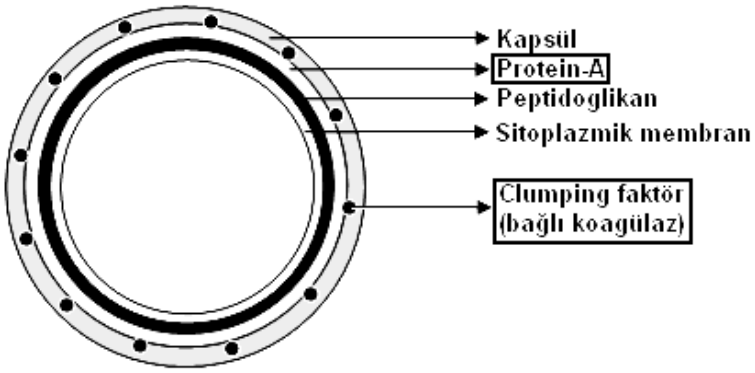
STAFİLOKOKLAR

Gram pozitif, kümeler yapan, katalaz pozitif (**streptokoktan farkı**) mikroorganizmalardır.

- Staphylococcus aureus (koagülaz **pozitif** stafilokok)
- Staphylococcus epidermidis (koagülaz **negatif** stafilokok)
- Staphylococcus saprophyticus (koagülaz **negatif** stafilokok)

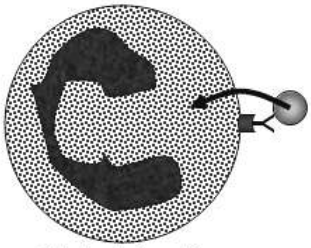
STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Etken:

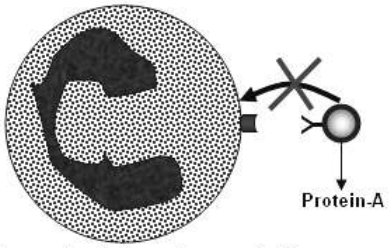


Diğer stafilokok türlerinden **ayırt edici özellikleri** şunlardır:

- Koagülaz pozitiftir (**en güvenilir** özelliktir, diğer türlerde yoktur)
- Kanlı agarda büyük, sarıdan pembe renge kadar değişebilen renklerde koloniler yapar
- Kanlı agarda β hemoliz yapar
- Mannitolü parçalar (Chapmann besiyerini sarartır)
- Novobiosine duyarlıdır (Staphylococcus saprophyticus ise dirençlidir)
- Hücre duvarında protein-A bulunur (koagülaz negatif stafilokoklarda yoktur)



Bir bakterinin antikor (Fc-FcR) aracılığı ile nötrofil tarafından fagosite edilmesi



S.aureus'un en dış tabakası olan protein-A'nın IgG antikorlarını ters bağlaması ve antikor aracılı nötrofil fagositozunu engellemesi

Virülans faktörleri:

- **Toksinleri:** Staphylococcus aureus'un iki ekzotoksin grubu vardır; enterotoksinler ve epidermolitik toksin. Enterotoksinleri süperantijen özelliğindedir.
  - **Enterotoksin (A, ..., G): Enterotoksin A** kısa kuluçka süreli besin zehirlenmesine yol açar. **Enterotoksin-B**, pediatrik grupta ve hastanede yatan hastalarda antibiyotik nedenli ishal tabloları ile, erişkinlerde besin zehirlenmesinin yanı sıra non-menstrual toksik şok sendromları ile ilişkilendirilmiştir.
  - **Toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1, enterotoksin-F):** Ortamdaki magnezyum miktarının düşük olması halinde bakteri tarafından üretilir.
  - **Eksfoliyatif (epidermolitik) toksin, eksfoliatin A ve B:** Epidermisin yüzeyel katlarını oluşturan hücreleri birbirine bağlayan desmozomların kaderin tipi hüce arası bağlantı glikoproteinlerini (desmoglein 1) birbirinden spesifik olarak ayırır. Akantolize neden olur. Haşlanmış deri sendromu ve büllöz impetigo tablolarına neden olur.
- **Enzimleri:**
  - **Koagülaz:** Protrombin ile kompleks oluşturur ve böylece neden olduğu trombin aktivasyonu ile fibrinojenin fibrine dönüşmesine neden olur. Plazma koagüle olur. Sonuçta bakteri, çevresini fibrin tabakası ile sararak savunma elemanlarından korunur.
  - **Hyalüronidaz:** Bağ dokusunu hidrolize eder, yayılma faktörüdür.
  - **Stafilokinaz (fibrinolizin):** Bir plazminojen aktivatörüdür (yayılma faktörü).

Klinik özellikler:

1. **Lokal deri-mukoza lezyonları:** Bakteriyel invazyon ile gelişirler.
   - Apse
   - Follikülit: Kıl folliküllerı ile sınırlı inflamasyondur.
   - Fronkül: Kıl folliküllerini aşan inflamasyondur.
   - Karbonkül: Boyun ve ensede, derin dokuları tutan cilt ve cilt altı doku infeksiyonudur.
   - Diğerleri: Flegmon, hidradenit, hordeolum, panaris, mastit, cerrahi yara infeksiyonları, piyomiyozit ve nekrotizan fasiit.
2. **Yaygın deri döküntüsü ile seyreden hastalıklar:** Ekzotoksinlerinin yol açtığı klinik tablolardır.
   - **Haşlanmış deri sendromu (Ritter Hastalığı): Nikolsky belirtisi** pozitiftir. Ciddi düzeyde sıvı ve elektrolit kaybı ile seyreder; ölümün de en önemli nedenidir. Lokalize formuna **büllöz impetigo** denir. Büllöz impetigoda, Nikolsky belirtisi negatiftir, bül kültüründen bakteri üretilebilir.
   - **Toksik şok sendromu: Menstrual** dönemdeki, süperabsorban (fazlaca magnezyum bağlayan) vajinal tamponları kullanan kadınlarda görülmüştür. Bunun dışında; nazal tampon yapılmışlarda, ayrıca cilt ve post-operatif cerrahi alan infeksiyonları, pnömoni, ampiyem, osteomiyelit, influenza gibi çeşitli infeksiyonların zemininde de (**non-menstrual**) gelişebilir.

     Bakteriden ortama salınan TSST-1, T lenfositlerden yoğun olarak IL-2 sentezine, monosit ve makrofajlardan da proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar.

TOKSİK ŞOK SENDROMLARI (TŞS)
STAFİLOKOKSİK TŞS: • İnfeksiyon yok • Kanda TSST-1 (ekzotoksemi) • Mortalite %3
STAFİLOKOKSİK TŞS: • Ciddi cilt infeksiyonu (nekrotizan fasiit) var

- Bakteriyemi ve ekzotoksemi (eritrojenik toksin)
- Mortalite %30-70

Uygun ve enerjik sıvı repasmanı, sorunlu sistemlerin desteklenmesi ve nafsilin gibi bir antistafilokok penisilin tedavisi ile mortalite %3'ün altına indirilmiştir. Buna ilk gün içinde klindamisin eklenmesi önerilir. Klindamisin, TSST-1 sentezini baskılar.

3. **Bakteriyemi, sepsis ve endokardit:** Yaşamı tehdit eden Staphylococcus aureus infeksiyonları arasında ilk sırayı bakteriyemi alır. Endokardit gelişmiş ise mortalite → %50. IV ilaç bağımlılarında **triküspid endokarditi** görülür.
4. **Sistem ve organ infeksiyonları:**
   - Başta grip olmak üzere, viral üst solunum yolu infeksiyonlarına sekonder olarak veya aspirasyon sonrasında pnömoni gelişebilir.
   - Pnömatosel, pnömoni geçirilmiş olan akciğer parankiminde gelişen ince duvarlı, içi hava dolu kistik-büllöz bir yapıdır.
   - Ampiyemlerden, anaerop bakterilerle birlikte, en sık sorumlu tutulan bakteridir.
   - Ventilatör tedavisi sırasında gelişen hastane kaynaklı pnömonilerin 2. en sık etkenidir.
   - Çocuk ve genç erişkinlerin (6-15 yaş) ve 50 yaşından büyük yaşlıların ilk sıradaki septik artrit etkenidir. Seksüel aktif erişkinlerde ise septik artritin en sık etkeni gonokoklardır.
   - Perinefritik apseler en sık **asendan** yolla gelişir. Dolayısıyla en sık etkeni Escherichia coli'dir. **Hematojen** yayılım sonucu gelişen perinefritik apselerde ise etken, Staphylococcus aureus'tur.
   - Osteomiyelitlerden sorumlu bakterilerin ilk sırasındadır. Yenidoğanlarda umbilikal korddan hematojen yayılım ile alt ekstremite osteomiyelitlerine neden olur. Erişkinlerde ise hematojen yayılım ile daha çok vertebral osteomiyelite neden olur.
5. **Besin zehirlenmesi:** En kısa kuluçka süreli (1/2-6 saat) besin zehirlenmesi etkenidir. Bu tablodan çoğunlukla **Enterotoksin-A** sorumludur → Gastralji, bulantı ve kusmaya yol açar.
6. **Antibiyotik nedenli ishaller:** Antibiyotik kullanımı sonrasında gelişen ishallerin %25'inden, psödomembranöz kolitlerin ise %90'ından sorumlu etken Clostridium difficile'dir. Oyun çocuklarında ve hastanede geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmış olan bazı YBÜ hastalarında gelişen enteritlerden ise Staphylococcus aureus enterotoksinleri (A ve B) sorumludur.

Tedavi:

- Toplumdan edinilmiş:
  - Sadece beta laktamaz üretimi söz konusudur.
  - İlk tercihler → BL+BLI, sefazolin (1KS)
- Hastaneden edinilmiş:
  - Metisilin direnci → Vankomisin/teikoplanin
  - Glikopeptid direnci → Oksazolidinon
  - Burun taşıyıcısı hastane personeli → **Topikal mupirosin** uygulanır.

İNFEKTİF ENDOKARDİTLER

A. Doğal kapak endokarditleri:

- Viridans streptokoklar (%30-40) (subakut seyirli)

- Staphylococcus aureus (%10-27) (akut, miyokard ve kapak halkası apseleri, pürülan perikardit)
- Enterokok (%5-18) (üriner manipülasyonlu yaşlıda, subakut, fatal)
- HACEK grubu (%5-10) (kültür negatif endokardit, intravenöz ilaç bağımlıları hariç **en sık gram negatif endokardit** etkenleridir.
- Mantarlar (%2-4): Prognozu kötüdür. Kapak replasmanı gerektirir.
  - İV ilaç kullananlarda Candida parapsilosis (en sık)
  - Kalp operasyonlusu ve uzun süre IV antimikrobiyal kullananlarda en sık etken Candida albicans'tır. Diğeri Candida tropicalis'tir. Vejetasyonlar çok büyüktür, aortayı tıkayabilir.

B. Prostetik kapak endokarditleri: Operasyondan sonraki 60 gün içinde gelişmiş ise bu olgulara **erken**, daha sonra gelişmiş ise **geç** prostetik kapak endokarditleri adı verilir.

- **Erken prostetik kapak endokarditleri (<2 ay):**
  - Staphylococcus epidermidis (%35)
  - Staphylococcus aureus (%17)
- **Geç prostetik kapak endokarditleri (>2 ay)**
  - Staphylococcus epidermidis (%26)
  - Viridans streptokoklar (%25) (>12 ayda en sık etken)

STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS

Novobiosine duyarlıdır. En dışındaki yapışıcı (slime; ekzopolisakkarid) tabakası sayesinde plastik ve cam gibi yabancı yüzeylere yapışabilir. İntravenöz ya da kalıcı periton kateterleri, prostetik cihazlar, kalp pili elektrotları ve ventrikülоperitoneal şant nedeniyle gelişen infeksiyonlarda akla gelmelidir.

- Katetere bağlı kan dolaşımı infeksiyonlarının en sık etkenidir.
- Devamlı ayaktan periton diyalizi peritonitlerinde en sık etkendir.
- Ventrikülo-peritoneal şant infeksiyonlarının en az 2/3'ünden sorumludur. Bu tablo, Staphylococcus epidermidis'in neden olduğu en sık prostetik cihaz infeksiyonudur.
- Kalp kapağı, pacemaker, penis, meme, damar ve eklem protezleri nedeniyle gelişen infeksiyonların en sık etkenidir.

STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS

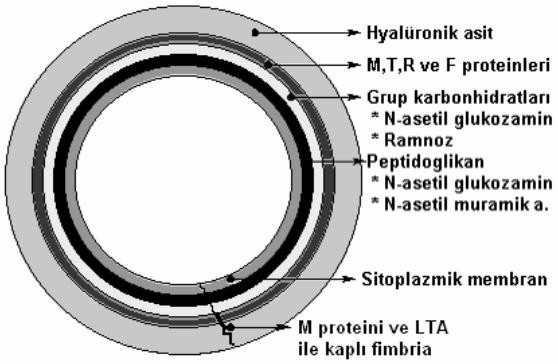
- **Novobiosine dirençli** olması ve anaerobik üreme özelliği bulunmaması ile diğer stafilokoklardan ayırt edilir. Genç kadınların komplike olmayan akut üriner sistem infeksiyonlarının, özellikle de **balayı sistitlerinin** Escherichia coli'den (%80) sonraki ikinci etkenidir (%5-15).
- Stafilokoklar arasındaki bazı farkları bilmeliyiz:

	S.aureus	S.epidermidis	S.saprophyticus
Koagülaz pozitifliği	**Evet**	Hayır	Hayır
Mannitolü parçalama	Evet	Hayır	Hayır
Protein-A içerme	**Evet**	Hayır	Hayır
Kanlı agarda β hemoliz	Evet	Hayır	Hayır
Novobiosine duyarlılık	Evet	Evet	**Hayır**
Fakültatif anaerop üreyebilme	Evet	Evet	Hayır

STREPTOKOKLAR

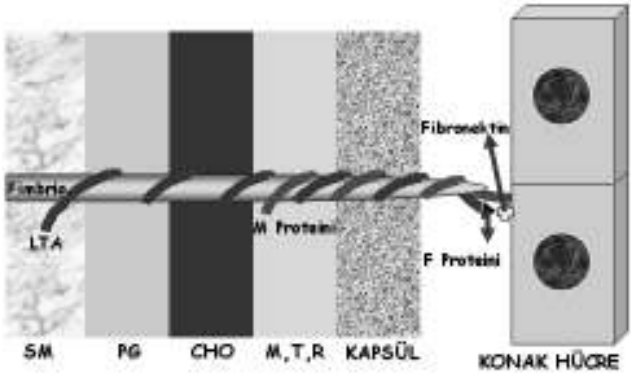
STREPTOCOCCUS PYOGENES (A GRUBU β HEMOLİTİK STREPTOKOK)

Etken: Streptococcus pyogenes, diğerlerinden **basitrasine duyarlı** olması ile ayırt edilir. Ko-trimoksazole dirençlidir. Hyalüronik asit yapılı kapsüle sahiptir, immünojenik değildir. Pirrolidonil arilamidaz (PYR) testi basitrasinden daha güvenilirdir.



Başlıca **virülans faktörleri** şunlardır:

- Hyalüronik asit yapısındaki kapsül
- Lipoteikoik asit
- **M proteini:** Antifagositik ve antikomplemanterdir. Konak hücre seçiciliğini (farinks, cilt) belirler.



- **C5a peptidaz enzimi:** Komplemanın C5a komponentini etkisizleştiren bir enzimdir.
- **Streptolizin-O:**
  - Kuvvetli immünojendir → ASO oluşur.
  - Geçirilmiş farenjit delilidir.
  - Cilt lipidleri Streptolizin-O'yu inaktive eder; cilt infeksiyonlarında ASO pozitifleşmez.
- **Streptokinaz:**
  - Plazminojeni plazmine çevirerek fibrinoliz yapar, bakteri dokuya yayılır.
  - Erken dönem miyokard infarktüsü ve pulmoner emboli tedavisinde kullanılır.
  - Allerjik bir madde olduğu için tekrarlı kullanımı risklidir. Bu nedenle tromboembolik olaylarda daha seçici ve güvenli, ancak pahalı bir preparat olan doku plazminojen aktivatörü (tPA) tercih edilmektedir.
- **Streptodornaz (DNaz):**
  - Ortamdaki DNA'yı depolimerize eder, ortamı akıcılaştırır.
  - Piyodermide **anti-DNaz B (+)** → Bir akut glomerülonefritin poststreptokoksik olup olmadığının anlaşılmasında tanısal değeri vardır.
- **Streptokok pirojenik ekzotoksini (eritrojenik toksin):** Süperantijen özelliği de bulunur.

Klinik özellikler:

1. **Süpüratif, piyojenik infeksiyonlar:** Farenjit, erizipel, piyodermi (impetigo), sellülit, nekrotizan fasiit, miyozit akut infektif endokardit, pnömoni, lenfanjit, sepsis, puerperal sepsis.
2. **Toksijenik hastalık tabloları:**
   - Kızıl (scarlet fever)
   - Streptokoksik toksik şok sendromu
3. **Non-süpüratif, immünolojik streptokok hastalıkları:**
   - Akut eklem romatizması (akut romatizmal ateş, ARA, AER)
   - Akut glomerülonefrit (AGN)

- **Streptokoksik farenjit:**

FARENJİT VE/VEYA SERVİKAL LAP İLE SEYREDEN HASTALIKLARIN AYIRICI TANISI					
	Ateş	**Farinks/Klinik**	**LAP**	**Damak peteşisi**	**Kan lökositi**
Streptokoksik	Çok yüksek	Hiperemik, noktavi eksüda	Ön servikal, tek tek	Var	Nötrofilik lökositoz
Difteri	Genelde subfebril	Tonsillayı aşan psödomembran	Konglomere, Bull neck	Yok	Belirleyici özellik yok
EBV mononükleoz	Değişken, yüksek	Çok şiş ve çok ağrılı, gri-beyaz membranlar	Konglomere	Var	Atipik lenfositoz, lökositoz
Adenoviral	Orta düzeyde	Membranlı; ek olarak konjunktivit, rinore, öksürük	Belirleyici değil	Var	Lökopeni, lenfositoz
Rubella	Subfebril	Farenjit yok; cilt döküntüleri	Konglomere, Theodor arazı	Var, Forscheimer	Lökopeni, lenfositoz
Rubeola	Yüksek	Enantemler, Koplik lekeleri	Belirleyici değil	Yok	Lökopeni, lenfositoz
Hodgkin lenfoması	Dalgalı, Pel-Epstein	Farenjit yok	Konglomere, lastik kıvamlı	Yok	Değişken, yanıltıcı

- **Erizipel:** Genelde bir farenjit sonrasında yüzde gelişir. Yüzeysel dokuları tutan, kırmızı, **ciltten kabarık** akut bir sellülit ve eşlik eden lenfanjit tablosudur.
- **Piyodermi (bulaşıcı impetigo):** Daha çok 2-5 yaş grubunda, yaz aylarında görülür. Yara, yanık gibi cildin bütünlüğünü bozan bir patolojiye sekonder olarak görülebileceği gibi, direkt kontakt veya sinek-böcek sokması ile de gelişebilir. Piyodermiye yol açan A grubu kökenleri, nefritojenik kökenler olan M49 ve M57'dir. İnfeksiyon sonrasında AGN gelişebilir.
- **Sellülit:** Cildin bütünlüğünü bozan nedenlerle gelişen cilt ve cilt altı dokularının akut inflamasyonudur. Sellülitlerin çok özel bir formu, koroner by-pass operasyonlarında greft amacı ile saphen venanın çıkarıldığı yerde gelişenlerdir. Aynı yerde tekrarlı ataklar görülür. Etken, genellikle A grubu dışında kalan (B, C ve G grubu) beta hemolitik streptokoklardır.
- **Nekrotizan fasiit:** Streptokoksik gangren veya **Meleney ülseri** olarak da anılır. Birçok aerop bakteri ve ayrıca klostridyal etkenler dışında kalan anaerop bakterilerin karıştığı mikst bir infeksiyon şeklinde gelişebildiği gibi, tek başına Streptococcus pyogenes ve/veya Staphylococcus aureus ile de oluşturulabilir. Derin doku ve fasyaların akut, hızla yayılan, nekrozlarla seyreden bir infeksiyonudur. Olay lokalizasyonundaki **kasların sağlam olması** ile gazlı gangrenden ayırt edilebilir. Sepsis ve toksemi ile de komplike olabilir. Bu durumda **streptokoksik toksik şoktan** söz edilir. Tedaviye rağmen mortalitesi yüksektir (%30-70). Bu tablonun perine ve skrotuma lokalize formuna **Fournier gangreni** adı verilir.
- **Streptokoksik toksik şok sendromu:** Sorumlu bakteriler, pirojenik ekzotoksin (eritrojenik toksin) salgılayan, kapsül bulunduran Streptococcus pyogenes (özellikle M1, 3, 18) kökenleridir.
  Olgularda, stafilokoksik toksik şok sendromundan farklı olarak, **nekrotizan fasiit** gibi ciddi ve yaygın bir cilt infeksiyonu veya puerperal infeksiyon vardır. Diğer çok önemli bir fark, hastaların çoğunluğunda bakteriyemi ve dolayısıyla kan kültür pozitifliği bulunmasıdır. Penisilin ve klindamisin kombinasyonu uygulanmalıdır.

- **Streptokoksik miyozit:** Nekrotizan fasiitten farklı olarak cilt ve cilt altı dokularını tutmayan, geniş adale nekrozları ile kendini gösteren ve gazlı gangrene benzeyen nadir bir tablodur. Sıklıkla ve erken dönemde bakteriyemi, sepsis ve streptokoksik TSS tablosuna ilerler. Mortalitesi oldukça yüksek (%80-100) bir hastalıktır. Erkenden radikal debridman ve uygun antibiyoterapi ile yaşama şansı artırılabilir.
- **Kızıl:** Sıklıkla farenjit sonrası gelişebileceği gibi başka bölgelerin C ve G streptokok infeksiyonları (puerperal, yara) sonrasında da ortaya çıkabilir. 2-4 günlük kuluçka süresinden sonra ilkin farenjit gelişir. Bundan 1-2 gün sonra omuzlar ve göğüste diffüz eritematöz (fırça ile sürülmüş gibi, scarlatiniform) raş belirir. Dil önceleri beyaz bir tabaka ile kaplı iken (beyaz çilek dil), sonra kırmızı (kırmızı çilek dil) hal alır. Ağız çevresinde döküntü yoktur (circumoral pallor). Kıvrım ve bası yerlerinde döküntü yoğundur (Pastia çizgileri). Avuç içi ve ayak tabanında görülmez.
  Deskuamasyon bırakarak bir haftada kaybolur, deri soyulur. Kapiller frajilite testi (Rumpel-Leeds) pozitiftir. Kızıl; C, G grubu streptokoklar ve Staphylococcus aureus tarafından da oluşturulur.
- **Akut romatizmal ateş (ARA), akut eklem romatizması (AER):** Streptokok infeksiyonlarından ortalama **19 gün sonra** gelişebilen immünolojik, non-süpüratif bir komplikasyondur. A, C ve G grubu dışında kalan diğer streptokoklar ve cilt infeksiyonuna yol açan kökenler bu tabloya neden olmazlar. A grubu streptokoklar içinde de belirli M proteini serotipleri (özellikle M3 ve M18) daha sık gerekçelerdir.
  - AGBHS M3, 18 → Farinks → ARA. Bakteri sitoplazmik membranları, M protein antijenleri, grup karbonhidratları ve kapsüler hyalüronik asidine karşı gelişen antikorlar insan dokuları ile çapraz reaksiyona girer:
    - ✓ Sinovyal membran→ Artrit
    - ✓ Miyokard sarkolemması, kapaklar → Pankardit
    - ✓ Subtalamik merkezler, kaudat nükleus → Sydenham koresi (kore minör, streptokoksik kore)

  Tedavide; tek doz benzatin penisilin, antiinflamatuvar ilaçlar (kalp yetmezliği yoksa sadece aspirin, var ise önce kostikosteroid, sonra aspirin) ve gerekli ise kalp yetmezliği tedavi protokolleri (dijital, diüretikler) kullanılır. Sydenham koresi için diazepam veya haloperidol uygulanabilir.
- **Akut glomerülonefrit:** Diffüz proliferatif glomerülonefrit tablosunun en sık nedenidir. Nefritojenik tipteki (en çok M49, M57) Streptococcus pyogenes serotiplerinin neden olduğu impetigo gibi **deri infeksiyonlarından** ve ayrıca M12 ile C ve G gruplarının yol açtığı **farenjitlerden** sonra gelişir.
  Gelişen patolojiden; bakterinin sitoplazmik membran antijenleri ile glomerül bazal membranının antijenik benzerliği nedenliyle gelişen immün kompleksler sorumludur.

Streptokok infeksiyonlarında genel tedavi ilkeleri: Pnömokok ve enterokokların dışında kalan tüm streptokoklar penisiline oldukça duyarlıdır. Direnç söz konusu değildir. Streptokoksilerde ilk seçenek her zaman penisilinlerdir. Allerji varsa eritromisin seçilir. Farenjitlerde tedavi, ya tek doz **benzatin penisilin-G** veya 10 gün süreli oral penisilin-V ile yapılır. Farenjit gelişiminden itibaren **<9 gün** içinde antimikrobiyal tedavi uygulanması, ARA gelişimini önler. Tedaviye alınıp alınmamanın AGN gelişimine etkisi yoktur.

B GRUBU β HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR (S.AGALACTIAE)

CAMP ve hippurat testleri pozitiftir. Kapsülleri siyalik asit yapısındadır. C5a peptidaz bulundurur. Normal genital, nazofarinks ve gastrointestinal florada bulunurlar.

- **Yenidoğan infeksiyonları:**
  - **Erken başlangıçlı infeksiyon:** Bakteriyemi (en sık), pnömoni ve menenjit görülür. Mortalitesi fazladır.

- **Geç başlangıçlı infeksiyon:** Bakteriyemi ile seyreden menenjit (en sık), osteomiyelit (en sık) ve artrit bu döneme ait infeksiyon tablolarıdır.

- **Erişkin infeksiyonları:** Postpartum endometrit, sepsis, doğum yarası infeksiyonu.

GRUP D STREPTOKOKLAR (ENTEROKOK VE NON-ENTEROKOKLAR)

- **Enterokoklar (Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium):**
  - %6.5 NaCl'li ortamda üreyebilmeleri ile non-enterokoklardan ayırt edilirler.
  - Klinik izolatların büyük çoğunluğu Enterococcus faecalis'tir. Safra varlığında **eskulini hidrolize** ederler. PYR testi pozitiftir. İnsan normal barsak, genital, oral florasında yer alırlar.
  - Mortalitesi yüksek hastane infeksiyonlarına neden olurlar. Özellikle **üriner enstrumantasyon sonrası endokarditlere** yol açarlar.
  - **Üriner infeksiyonlar**, enterokokların en sık sorumlu olduğu hastalıktır, hastane kaynaklıdır.
  - Enterokoklara karşı hiçbir antimikrobiyal ile bakterisidal etki sağlanamaz. **Sefalosporinlere** ve antistafilokok penisilinlere doğal dirençlidirler. Aminoglikozidler, ancak bir beta laktamlı antimikrobiyal veya vankomisin ile birlikte kullanıldıklarında etkili olabilmektedir. İnfeksiyonların tedavisinde **ampisilin** veya **ureidopenisilinler** ilk tercih olmalıdır. Beta laktamaz üretebildikleri için, yukarıdaki seçeneklerin beta laktamaz inhibitörlü preparatları tercih edilmelidir. Daha dirençli olgularda karbapenemler kullanılabilir. Allerjik ya da dirençli olgularda vankomisin veya teikoplanin oldukça etkili bir seçenektir.
  - Vankomisin direnci → Transpozon aracılı (vankomisine dirençli enterokok, VRE).
- **Non-enterokoklar (Streptococcus bovis):** Barsak, özellikler **kolon** kanseri (kanda belirlenmesi tümör belirteci olarak kabul edilebilir), villöz adenom, peridivertikülit zemininde kana karışarak infektif endokarditlerin gelişimine neden olur.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE (PNÖMOKOK)

- Gram pozitif, dip dibe iki mum alevi gibi görünen diplokoklardır.

PNÖMOKOKLARIN AYRIM TESTLERİ

Pnömokokların diğer streptokoklardan ayrım testleri:

- İnülin hidrolizi
- Düşük konsantrasyondaki optokin ortamında dahi üremelerinin inhibe olması
- Safrada erimesi

Pnömokok serotiplerinin ayrımı:

- Kapsül şişme testi

- Neden olduğu hastalıkların başında sıklık sırasına göre **otitis media** (%30), pnömoniler (%25), paranazal sinüzit (%10-15) ve kafa tabanı kırığı nedenli menenjitler (%10) gelmektedir.
- TEP'in en sık (%60) nedenidir.
- Akut otitis media ve akut sinüzitlerin en sık etkenidir.
- Otore ve rinore ile kendini gösteren kafa tabanı kırıkları, mastoidit kaynaklı veya kafa içine iştiraklara yol açan anatomik patolojiler nedeniyle gelişen tekrarlayan menenjitlerde ve erişkin yaşta karşılaşılan akut pürülan menenjitlerde ilk sırayı alır. Pnömokoksik menenjitlerde, diğer bakteriyel etkenlerle olanlara göre 20 kat daha fazla nörolojik defisit ve sekeller gelişir (subdural effüzyon).
- >%20 oranda penisilin direnci (PBP değişimi).

- Otitis media ve sinüzit → KAM.
- Kapsül aşısı vardır. Orak hücreli anemisi olan çocuklar, 65 yaşın üzerindeki tüm sağlıklı bireyler, kronik kalp, akciğer ve karaciğer hastalığı olanlar, alkolikler, diyabetikler, BOS kaçağı bulunanlar, organ transplantlılar ve immünite sorunlu diğer hastalar 23 virülan suşa karşı 4-5 yılda bir aşılanmalıdır.

PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	
Splenektomi	Multipl miyelom
Böbrek yetmezliği	Hodgkin hastalığı
Orak hücreli anemi (100 kat fazla)	Lenfoma
Kemik iliği alıcıları	Nefrotik sendrom
HIV infeksiyonlular	

Gruplar	Hemoliz Türü	Basitrasin Duyarlılığı	CAMP Faktör	Hippurat Hidrolizi	Eskulin Hidrolizi	Optokin Duyarlılığı	İnülin Hidrolizi	Safrada Erime
A	β	+	-	-	-	-	-	-
B	β	-	+	+	-	-	-	-
D	α, β, γ	-	-	-	+	-	-	-
Viridans	α, γ	-	-	-	-	-	-	-
Pnömokok	α	+/-	-	-	-	+	+	+

SPORLU, GRAM POZİTİF, AEROP BASİLLER

BACILLUS

BACILLUS ANTHRACIS

Bakteri kültürlerde büyük, kalın, **tren vagonları** veya **bambu kamışı** gibi art arda dizilmiş gram pozitif basiller halinde görülür. Kanlı agarda koloni kenarları ondüle saç görünümündedir.

ASİTE DİRENÇLİ BOYANAN MİKROORGANİZMALAR

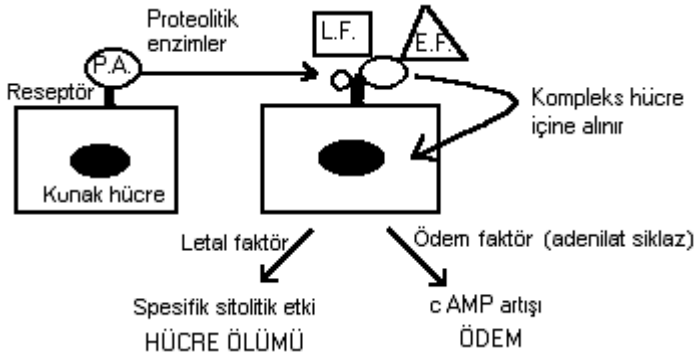
A. Bakteriler:
- Tüberküloz basil kompleksi
- Bacillus anthracis sporu
- Nocardia asteroides
- Legionella micdadei
- Rhodococcus türleri (R.aurantiacus, R.equi)

B. Protozoonlar:
- Cryptosporidium parvum ookisti
- Isospora belli ookisti

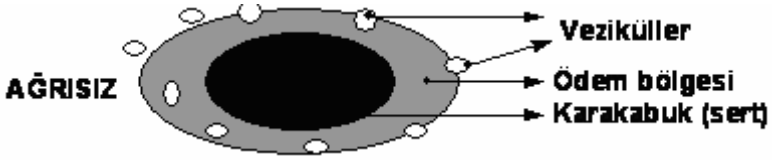
Virülans faktörleri:

1. **Kapsül:** Kapsülü poli-D-glutamik asit (protein) yapısındadır, anti-fagositiktir.
2. **Ekzotoksin:** Üç farklı ekzotoksini vardır;

a) Protektif Antijen (PA, hastalık yapıcı toksinleri hücreye bağlar, kuvvetli immünojendir)
b) Ödem Faktör (EF, adenilat siklaz, zayıf immünojendir)
c) Letal Faktör (LF, fosfokinaz enzimini parçalayan bir metalloproteaz, zayıf immünojendir)



- **Deri şarbonu:**



- **Akciğer şarbonu (hemorajik mediyastinit):** Hemorajik mediyastinit.
- Tedavide penisilin kullanılır.

BACILLUS CEREUS

- **Emetik form:**
  - **Isıya dirençli**, süperantijen özelliğindeki enterotoksini sorumludur.
  - Pirincin kızartılması ile toksinin yutulması
  - 1-6 saatlik kuluçka süresinden sonra gastralji, bulantı ve kusmaya yol açar.
- **İshal formu:**
  - Bulaşma; iyi pişmemiş etler ve sebzelerledir. Yiyecekteki bakterinin vücut içindeyken üremesi, zaman içerisinde **ısıya duyarlı enterotoksin** üretmesi söz konusudur.
  - Kuluçka süresi emetik forma göre uzundur (8-16 saat). Etkisi, kolerajen gibidir.
  - Sulu ishale neden olur.
- **Posttravmatik panoftalmi:** Gözün yabancı cisim ile travmatize olması, çamur-toprak ile kirlenmiş travmatik göz yaralanmaları sonucunda hızla ilerleyen keratit ve panoftalmi söz konusudur.

SPORLU, GRAM POZİTİF, ANAEROP BASİLLER

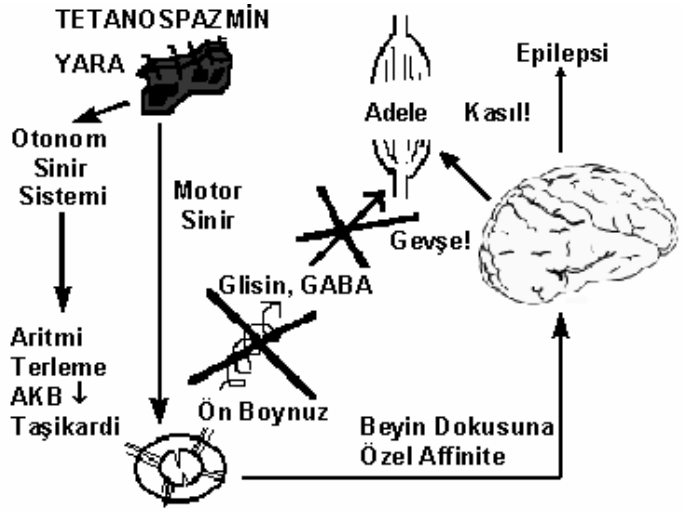
CLOSTRIDIUM

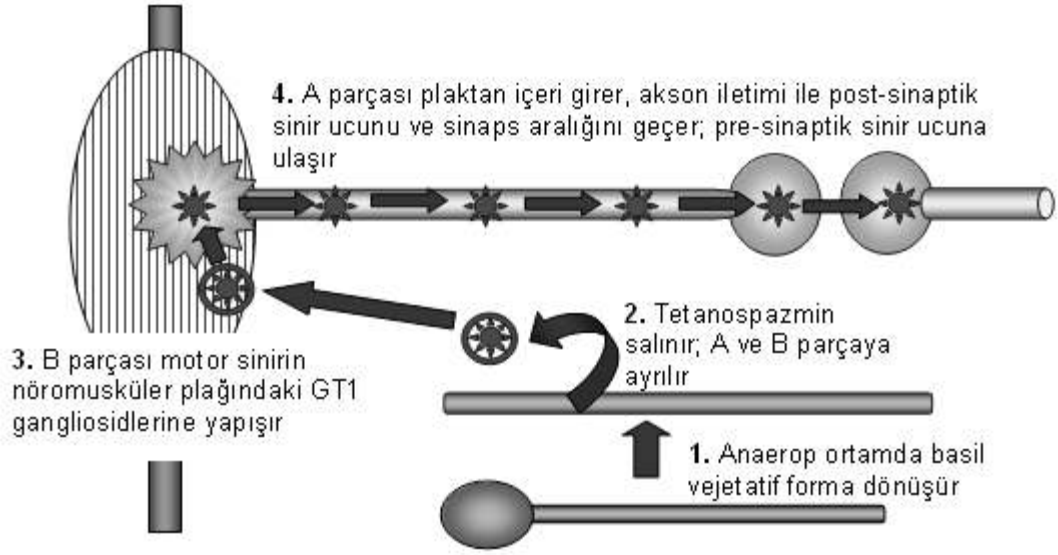
Memelilerin GİS florasında (en çok **Clostridium perfringens**) ve toprakta bol miktarda bulunurlar.

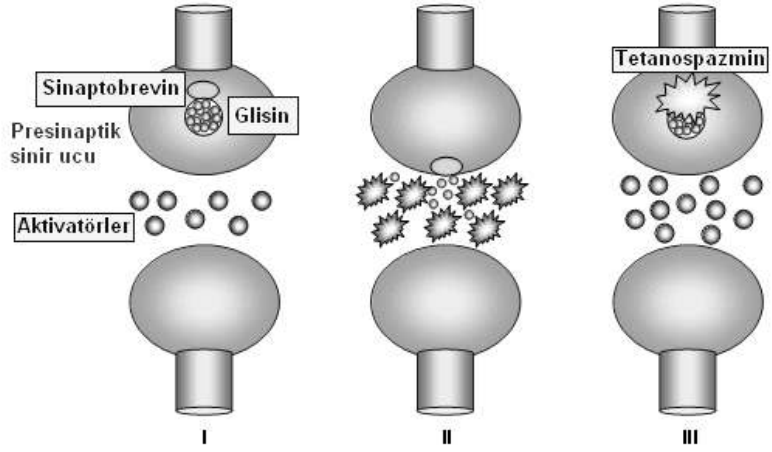
KLOSTRİDYAL HASTALIK TABLOLARI		
KLİNİK TABLO	**SORUMLU BAKTERİ**	**SORUMLU TOKSİN**
Nörolojik Sendromlar Tetanoz Botulizm	 C.tetani C.botulinum	 Tetanospazmin Botulinum toksini
Yumuşak Doku İnfeksiyonu Gazlı gangren	 C.perfringens	 α toksin
Enterik Hastalık Tabloları		

Besin zehirlenmesi	C.perfringens (tip A)	Enterotoksin
Nekrotizan enterit	C.perfringens (tip C)	β toksin
Antibiyotik nedenli kolit	C.difficile	CdA, CdB
Nötropenik enterokolit	C.septicum	?
Barsak perforasyonu, apse	C.ramosum	-

CLOSTRIDIUM TETANI







- **Genel tetanoz:**
  - En sık görülen tetanoz tablosudur.
  - Yara yerinde ağrı, rahatsızlık hissi gibi prodromal belirtiler olabilir.
  - Trismus → Risus sardonicus → Opistotonus
  - En önemli komplikasyon → **Aspirasyon pnömonisi**
  - İnterkostal kasların da olaya katılması ile gelişen **asfiksi**, başlıca ölüm nedenleridir.
- **Lokal tetanoz:** Hastalık yaralanma bölgesi ile sınırlı kalabilir. **Prognozu oldukça iyidir**.
- **Sefalik tetanoz:** Primer infeksiyon bölgesinin kafada ve özellikle de kulaklarda (Clostridium tetani otitis media'sı) olduğu olgularda görülür. **N. facialis** paralizisi vardır. Prognozu çok kötüdür.
- **Diğer formlar:**
  - **Yenidoğan tetanozu, yedinci gün hastalığı:** Umbilikusun kesilmesi sırasında asepsi kurallarına uyulmaması nedeniyle gelişir. Yenidoğanda önce adale zayıflığı, **emme güçlüğü**, sonra jeneralize tetanoz görülür. Tedavisiz olgularda ölüm ile sonuçlanır.
  - **Puerperal tetanoz:** Kriminal abortus nedeniyle gelişir.

Tedavi (korunma değil!):

1. Hasta öncelikle gürültü, ışık, sıcak, soğuk gibi uyaranlardan uzaklaştırılır.
2. Hibernasyon: İlk seçilecek ilaç **diazepam**'dır.
3. Tüm önlemlere rağmen kasılmalar devam ediyor ise nöromusküler kavşak blokörleri (vekuronyum, pankuronyum, atrakuryum, cis-atrakuryum) kullanılarak, gereğinde hasta ventilatör desteğine alınır.
4. GABA-B agonisti (aktivatörü) olan **baklofen**, epidural olarak uygulanabilir. Böylece arzulanan adale gevşemesi sağlanabilir.
5. Yaranın uygun şekilde debridmanı ve irrigasyonu yapılır.
6. Kasılmalar başladıktan sonra tetanoz hiperimmün globülin (THIG, antitoksin) kullanımı tartışmalıdır. %90 mortaliteye sahip **yenidoğan tetanozunda antitoksin hayat kurtarıcıdır**.
7. Metronidazol (7-10 gün) kullanılır. Penisilinler, santral etkili bir GABA antagonisti olarak kabul edilir, klinik tabloyu kamçılayabilirler; tetanoz tedavisinde ilk seçenek değildirler.
8. Sempatik hiperaktivite var ise morfin ya da alfa+beta adrenerjik blokör (labetolol) uygulanır.
9. Hastalık sırasında kanda, immünositleri uyarmaya yetecek miktarda serbest toksin bulunmaz. Bu nedenle hastalığı geçirenlere simultane tetanoz toksoid aşısı yapılır.

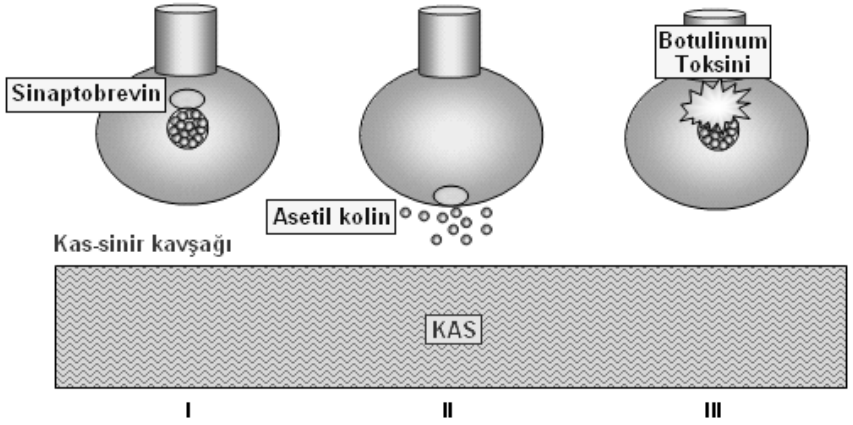
Korunma: İlk uygulama **yara temizliğidir**. Aşılamada 10 yıl aşılmış ise immünite yokmuş gibi değerlendirilir. Yaralı birey ilk 24 saatte başvurmuşsa değerlendirme kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Multipl tetanojen

yaralılara, geç başvurmuşlara ve aşılı olsalar da fazlaca (>500 mL) kan kaybedenlere THIG ve antimikrobiyal uygulanır.

ERKEN OLGULARDA TETANOZ PROFİLAKSİSİ				
	Temiz-Küçük Yara		Kirli-Tetanojen Yara	
Aşı Anamnezi	**Aşı**	**THIG**	**Aşı**	**THIG**
Üç dozdan az, kuşkulu	+	-	+	+
Tamamlamış / en az 3 aşı yapılmış/sürüyor	Son 10 yıldır aşısız ise yap, aşılı ise yapma	-	Son 5 yıldan fazla aşısız ise yap, aşılı ise yapma	-

CLOSTRIDIUM BOTULINUM (BOTULİZM)

Üremesi sırasında oldukça potent bir zehir olan ekzotoksin üretir. Toksin otoliz ile bulunduğu çevreye dağılır. Fiziko-kimyasal etmenlere dirençlidir, 100^0C'da 20 dakikada inaktive olur. Dolayısıyla iyi pişmemiş besinlerle bulaştırılabilir. Toksin üreten suşlar bir **faj ile infektedir**.



Klinik özellikler:

1. **Besin zehirlenmesi:** Toksin ile kontamine besinlerin yenmesinden altı saat sonra **ağız kuruluğu** ve mideden emilime bağlı olarak **bulantı** gelişir. 18-32 saat sonra güçsüzlük, halsizlik, baş dönmesi ve ardından da flask tipte kas paralizileri başlar. Nörolojik patolojiler çift taraflıdır. İlk paraliziler kraniyal sinirlerle ilgili olup, daha sonra dessendan hal alır. İlk nörolojik semptomlar görme bozuklukları **(ör. bulanık görme)** ile ilgilidir:
   - Bulantı (ilk semptom)
   - Ağız kuruluğu (ilk semptom)
   - Akomodasyon paralizisi (ilk **nörolojik** semptom; bulanık görme)
   - Diğerleri: Midriyazis, diplopi, pitoz, disfaji, idrar retansiyonu, ses kısıklığı, dispne, kabızlık.
2. **Yara botulizmi:** Yaraya toksin bulaşı sonucunda gelişir.
3. **İnfant botulizmi:** Toksin, bebeklere bal ya da mama gibi anaerop ambalajlı besinlerin yedirilmesi ile bulaşır. Tablo konstipasyon ile başlar. Paralizilere bağlı güçsüzlük, emme ve öğürme refleksinde azalma, dik duramama, pitoz ve solunum disfonksiyonu görülür. İnfant botulizminde, erişkin besin intoksikasyonunun aksine toksin kanda değil, **dışkıda** belirlenebilir. Ani bebek ölümüne neden olur.

Tedavi: Hastanın kusturulması erken olgularda yararlıdır. Mide bikarbonatlı su ile yıkanır. **A+B+E trivalan antitoksinin** en kısa sürede (ilk 24 saatte) IV olarak uygulanması hayat kurtarıcıdır.

GAZLI GANGREN ETKENLERİ

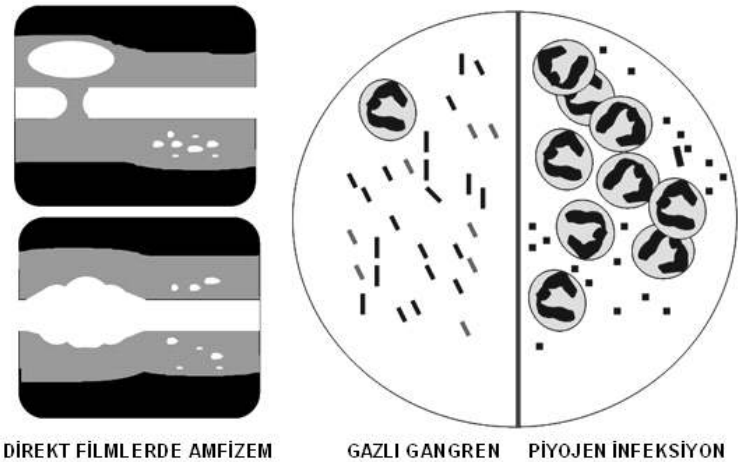
- **Posttravmatik** gazlı gangren olgularında en sık etkenler; **Clostridium perfringens**, Clostridium novyi ve Clostridium septicum'dur. Çoğunlukla birden fazla Clostridium cinsi söz konusudur.
- **Spontan gazlı gangren → Clostridium septicum.** Kolondan metastatik yayılımla, bakteriyemi sonucunda geliştiği kabul edilir. Altta yatan en önemli nedenler; intraabdominal tümörler, kanser kemoterapisi, radyoterapi, lösemi ve nötropenidir.
- Barsak perforasyonu sonucunda gelişen intraabdominal pürülan infeksiyonlarda **Clostridium ramosum** en sık etkendir.
- Diyabetiklerde gelişebilen amfizematöz kolesistitlerde de en sık etken **Clostridium perfringens'tir**.

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Enzimlerinden **lesitinaz** (**α toksin**, fosfolipaz-C), gazlı gangren olgusunda büyük öneme sahiptir. Lesitin insan lökositleri, eritrositleri, trombositleri ve endotel hücreleri gibi ökaryotik hücrelerin sitoplazmik membranlarında yer alan majör bir fosfolipittir. Dolayısıyla bunu parçalayan α toksin, hemoliz ve nekroz yapma yeteneğine sahiptir. Patogenezde, α ve θ (teta) toksinler dışındaki toksinlerin önemi kesinleştirilememiştir.

Klinik özellikler:

1. **Klostridyal miyonekroz (gazlı gangren):**
   - Çoğunlukla bir travma sonucunda dolaşımı bozulmuş veya devitalize kas veya yumuşak dokuya, en az 1.000 bakteri sporunun girebilmesi sonucunda gelişir.
   - İskelet kası ve yumuşak dokuda nekroz, anemi ve toksemi ile karakterizedir.
   - Yara yerinde şiddetli ağrı ile başlayabilir.
   - Yaranın önce çevresinde, geç kalınırsa komşu organ ve yapılarda koyu kahverengi veya siyah renkli, çok pis ve tipik kokulu nekrotik bölgeler gelişir.
   - Palpasyonla **krepitasyon** alınması tipiktir.
   - Bakteri çoğaldıkça daha çok gaz oluşur, böylece dokunun kanlanması progressif olarak bozulur. Bu durumda **kompartman sendromuna** ilerleyebilir ve fasiyotomi gerektirebilir.
   - Gazlı gangrenli hastalarda ciddi ve hızlı hemolize bağlı solgunluk, buna bağlı olarak da (yüksek ateş olmaksızın) **taşikardi**, **sarılık**, genel durum bozukluğu gelişir.



- Cerrahi debridman ve irrigasyon yapılır.
- Penisilin seçilecek ilk ilaçtır, tek olarak veya klindamisin ile kombine edilerek verilmelidir.
- Hiperbarik oksijen uygulaması ile de başarılı sonuçlar alınmıştır.

2. **Besin zehirlenmesi:** 6-18 saat kuluçka süreli besin zehirlenmesine neden olur. Enterit tarzındadır; çok sulu, az sayıda, fazla miktarda dışkılama vardır.
3. **Nekrotizan enterit, nötropenik enterokolit:** Clostridium perfringens β toksini sorumludur. İnce barsakta segmental nekroz gelişir. Karın ağrısı, kanlı ishal, şok ve peritonit ile kendini gösterir.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

- Bakteri, özellikle bebeklerde (%25-60) olmak üzere insan barsak florasında yer alan anaerop, sporlu bir basildir. %75 kökeni toksijeniktir.
- Oral **klindamisin, linkomisin**, tetrasiklin, eritromisin ve ampisilin kullanımına bağlı gelişir.
- Psödomembranöz kolitlerin (PMK) başta gelen (%90) etkenidir.
- Antimikrobiyalin kullanımı sırasında total olarak baskılanmış kolon florası tedavi sonrasında yenilenirken, Clostridium difficile diğerlerine oranla ileri derecede süratli ürer. Diğer bakterilerin üremesi baskılanır. Çoğunluğu toksin üretebilen bakterinin sayısı ve toksin miktarı oldukça artar.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE TOKSİNLERİ

- **Toksin A:** Kolon mukozasına tutunma yeteneğine sahiptir
- **Toksin B:** Barsağa tutunma özelliği yoktur. CdA'ya yapışarak onunla birlikte hücre içine girer. **Sitotoksik etkiye sahiptir**. Toksin A'ya göre 10 kat daha güçlüdür. Klinik tablonun şiddetinden sorumludur. Barsakta bir doku hasarı var ise direkt olarak buradan da hücre içine girebilir.

- Mikrobiyolojik tanısı, dışkıda enterotoksinlerin gösterilmesi ile konur. Bu amaçla; doku kültüründe sitotoksin, yani CdB ölçümü (**altın standart**), CdA veya CdB PCR veya EIA kullanılır. Kesin tanı konulamayan olgularda endoskopik biyopsi yapılır.
- Tedavide ilk seçenek **metronidazoldür**. Oral vankomisin ciddi olgular için saklanmalıdır.

GRAM NEGATİF, ANAEROP BASİLLER

BACTEROIDES

- **Non-fragilis Bacteroides türleri:**
  - Orofarinks florasında bulunan anaerop bakteriler; peptostreptokoklar, non-fragilis Bacteroides türleri (Bacteroides urealyticus), Prevotella türleri ve Fusobacterium nucleatum'dur.
  - Spontan gelişen beyin apselerinin çoklu etkenlerindendir.
  - **Akciğer apselerinin** %90'ından anaerop bakteriler sorumludur.

AKCİĞER APSELERİ

- **Anaerop (~%90, mikst):**
  - Peptostreptokok
  - Non-fragilis Bacteroides türleri
  - Fusobacterium

- **Sık olmayan etkenler:**
  - S.aureus
  - Streptokoklar (AGBHS, pnömokoklar)
  - Klebsiella pneumoniae
  - Nocardia asteroides
  - Parazitler, mantarlar

- **Bacteroides fragilis grubu:** Kolon florasının >%95'i anaeroptur. Bunların büyük kısmını Bacteroides fragilis grubu bakteriler oluşturur. Bu grup içinde kolonda en fazla bulunanlar; Bacteroides distasonis, Bacteroides vulgata, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides ovatus, Bacteroides uniformis ve Bacteriodes fragilis'dir.

  Bacteroides fragilis, Bacteroides cinsi içindeki, insan sağlığı açısından en önemli patojendir. Sayıca diğer Bacteroides türlerinden azdır. Ancak diğerlerinden daha virülan bir bakteri olduğu için, klinik izolatlar arasında rastlanan en sık türdür. LPS tabakasının Lipid-A komponenti yapısal farklılık gösterdiği için endotoksin aktivitesi oldukça düşüktür.

  - İnfeksiyonlar, genelde cerrahi veya künt travmalar sonrasında ya da kronik barsak hastalıkları zemininde gelişir. Bunlar çoğunlukla endojen ve apse formunda infeksiyonlardır. Apse formundaki hemen hemen tüm intraabdominal infeksiyonlardan sorumludur. Önceki bir batın travmasına, tümör veya spontan barsak perforasyonuna ve operasyonuna sekonder olarak gelişen **apandisit, peritonit ve karaciğer apselerine** neden olur. Portal venöz dönüş nedeni ile, **karaciğer apsesi**, neden olduğu en sık visseral abdominal infeksiyondur. Kolon cerrahisi sonrasında **metastatik organ (örneğin akciğer) apselerine** neden olabilir.
  - Anaerobik bakteriyemilerin %70'inden sorumlu ajandır.
  - Genital apseler (Bartholin apsesi, tubo-ovaryen apseler) polimikrobiyaldir; sıklıkla diğer anaerop bakteriler, gonokoklar ve klamidyalarla birlikte Bactroides türleri de etkendir.
  - Bacteroides fragilis, **uzun kemik osteomiyelitlerinde** en sık anaerop etkendir.
  - Bacteroides fragilis, **yumuşak dokuda** en çok infeksiyona neden olan anaerop bakteridir. Diyabetik cilt ülserleri ve bası yaralarının en sık mikst etkenidir.
  - **Fasiitlerde** saptanan en sık anaeroplardır:
    - **Fournier gangreni (skrotumun nekrotizan fasiiti):** Özellikle yaşlı erkeklerde görülür. Yoğun skrotal ödem, perine ve perianal bölge nekrozlarıyla seyreden bir gangren tablosudur. Aerop (Streptococcus pyogenes, enterokok, Escherichia coli) ve non-klostridyal anaerop (Bacteroides fragilis, peptostreptokok, peptokok) mikst bakteriyel bir infeksiyondur.
    - **Nekrotizan fasiit (streptokoksik gangren, Meleney ülseri):** Genital bölge ile sınırlı kalmayan, yaygın formdur. Etiyolojisinde ana rolü Streptococcus pyogenes oynar.

Tedavi: Anaerop infeksiyonların ampirik tedavisinde;

- **Beyin apsesinde**; metronidazol + penisilin türevi veya 3. kuşak sefalosporin tedavisi uygulanır.
- **Anaerop intraabdominal**, kadın genital organları, cilt ve/veya yumuşak doku infeksiyonlarında;

Metronidazol		Aminoglikozid
veya	+	veya
Sefoksitin		3. kuşak sefalosporin
		veya
		Florokinolon
		veya
		Azaktam

FUSOBACTERIUM NUCLEATUM

Hareketsiz, iğsi görünümlü, iri, anaerop bir bakteridir. Ağız florasında bulunur.

- **Plaut-Vincent anjini:** Treponema vincenti gibi oral anaerop spiroketlerle birlikte, bağışıklık sistemi depresse ve/veya oral hijyeni kötü kişilerde gelişen akut nekrotizan ülseratif jinjivittir.
- **Ludwig anjini (sublingual-submandibuler sellülit):** Oral kaviteye yayılıp, burayı daraltabilir.
- **Noma (cancrum oris, gangrenöz stomatit):** Çocuklarda, altta yatan ciddi bir hastalığı olanlarda ve malnütrisyone hastalarda oral mukoza ve yüzde akut, fulminant ve gangrenlerle seyreden bir infeksiyondur. Diş ve kemik kaybı görülür.
- **Diğerleri:** Stomatitis ulcerosa, gingivitis ulcerosa, aspirasyon pnömonisi, kronik otitis media ve kronik sinüzit, bu tabloların komplikasyonları olarak da beyin apsesi ve subdural ampiyemlere yol açar. Karaciğer ve beyin apseleri, plöropnömonik lezyonlar ve genital gangrenlere de neden olur.

GRAM POZİTİF, ANAEROP KOKLAR

PEPTOSTREPTOKOKLAR

Anaerop infeksiyonların oldukça önemli bir bölümünde izole edilen bakterilerdir. Esasen cilt, oral, GİS ve genitoüriner sistemin doğal üyelerindendir. Hazırlayıcı ve kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında bulundukları floralı doğal bölgelerden steril bölgelere **yayılarak** hastalık tablolarına yol açarlar.

GRAM POZİTİF, SPORSUZ, ANAEROP BASİLLER

ACTINOMYCES ISRAELII

- Normal ağız, burun, diş eti, diş cebi, GİS ve kadın genital sistem florasında bulunur.
- Klinik materyalde ve kültürlerinde mantarlar gibi filamansı görünümlü hif formları sergiler.
- Anaeroptur, fırsatçı bir patojendir.
- Yavaş seyirli, endojen, mikst infeksiyonlar oluşturur. Hastalık, ağrılı bir sellülit ile başlar. Sinüsler ve **çoğul apseler** oluşturarak yayılır. Lezyonlar yakın boşluklara ve cilde **fistülize olur**. Cilt, gelişen fistüller ve granülasyon dokusu yüzünden kalın ve düzensiz hal alır. Kronikleşmeye yatkındır.
- **Serviko-fasiyal tip: En sık** karşılaşılan tablodur. Çürük bir dişten veya diş çekiminden kaynaklanır. Sülfür granülleri içeren irinin yüze veya boyna drene olduğu fistüllerle seyreder.
- **Abdominal tip:** Batın operasyonları veya kılçık batması gibi travmalardan sonra gelişir. Karın duvarı ya da perineye fistülize olur.
- **Pelvik tip**: Rahim-içi araca bağlı olarak servisit veya endometrit gelişebilir.
- Fistülden elde edilen klinik materyalde **sarı sülfür granülleri** görülür.
- Aktinomikoz **β-laktamlı antimikrobiyaller** ile tedavi edilir.

AEROP ACTINOMYCES (NOCARDIA) TÜRLERİ

- Gram pozitif bakterilerdir. Katalaz ve süperoksid dizmutaz enzimleri vardır.

- **Nocardia asteroides** en sık rastlanan türdür. Normalde toprakta, çürümüş bitkilerde, havalandırma sistemlerinde saprofit olarak bulunurlar. İnsan organizmasında bulunmazlar. Hücre duvarında tüberküloz etkenlerindeki gibi mikolik asit bulunur; asite rezistan boyanır.
- **Miçetom:** Travma sonrasında gelişen kronik granülomatöz bir cilt hastalığıdır. Ayaklarda daha fazla görülür. Lokalize infeksiyonları apse ve fistülleşmeye eğilimlidir. En sık etkenler **Nocardia braziliensis,** Nocardia asteroides ve Madurella mycetomatis, Aspergillus türleridir.
- **Bronkopulmoner nokardiyoz:** Oral kolonizasyonu izleyen aspirasyon sonrasında, AIDS gibi ciddi immün yetmezlik tablolarında daha sık olmak üzere, akciğerlerde kaviteler oluşturan **yalancı tüberküloz lezyonlarına** yol açar. Özellikle hücresel immünite defekti olanlarda hematojen yayılımla meninks ve ciltte de infeksiyonlara neden olur. Kaviter ya da kitlesel akciğer lezyonları + merkez sinir sistemi tutulumlu hastalarda özellikle akla gelmelidir.
- **Ko-trimoksazol** ile tedav edilir.

TROPHERYMA WHIPPELII

- Whipple hastalığının etkenidir. Gram pozitif bir basildir, bir Actinomycetes'tir.
- Özellikle ince barsakların lamina propria'sında, ilgili lenfatiklerde, kalpte ve merkez sinir sisteminde yer alan makrofajların içinde yoğun olarak yaşar.
- Meydana gelen epitel destrüksiyonunun nedeni bakteri nedenli makrofaj uyarımı ve gelişen makrofaj yanıtıdır.
- Yıllardır süregelen ve birçok eklemi ilgilendiren aralıklı eklem ağrıları vardır. Tabloya ateş ve karın ağrısı da eklenir. Abdominal ve periferik lenfadenopati sıktır. Genel durum gittikçe bozulur. Gelişen **subtotal villöz atrofi** sonucunda ishal, steatore ve kilo kaybı hakim olur.
- Gastrointestinal komponenti ön plana çıkmış olgularda üst gastrointestinal **endoskopik muayene** yapılır. Alınan **biyopsi materyallerinin** özel boyamalar yapılarak incelenmesi sonucunda kesin tanı konabilir. İnce barsak lamina propria makrofajlarının içinde bulunan bakteriler ve bunların hücre duvarı debrisleri **Periyodik Asit Shiff (PAS)** ile iyi boyanır. Bu nedenle **histopatolojik tanı**, Whipple hastalığının standart tanı yöntemi olarak kabul edilir.
- Tedavi, bir yıl süreyle ko-trimoksazol ile sürdürülür.

PROPIONIBACTERIUM ACNES

Staphylococcus epidermidis slime tabakası gibi mukoid bir örtüsü vardır. Başta cilt olmak üzere çoğu vücut bölge florasında bulunur. Puberte dönemindeki aknelerin oluşumuna yol açan kronik yağ bezi inflamasyonundan sorumlu etkendir. Akneden başka, **prostetik cihazları (şant, protez eklem vb.) olanlarda** fırsatçı infeksiyonlara, immün yetmezliklilerde bakteriyemi ve sepsislere yol açabilir.

ÇEŞİTLİ GRAM POZİTİF, SPORSUZ, AEROP BASİLLER

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE (TOPUZ BAKTERİ)

- Hareketsiz, kapsülsüz, aerop bir bakteridir.
- Bir-iki ucunda şişlikler bulunur. Bu şişliklere Babes-Ernst cisimcikleri, metakromatik cisimcikler veya **volutin granülleri** adı verilmiştir. Bakterinin polifosfat yapıdaki enerji depolarıdır.
- Corynebacterium diphtheriae, hücre duvarında tbc basili gibi arabinogalaktan ve mikolik asit bulundursa da asite rezistan boyanmaz.

- Ekzotoksinin geni **corynephage β faj genomunda** bulunur. Sadece β fajı ile lizojen haldeki bakteriler hastalık tablosundan sorumlu olan ekzotoksini salgılayabilirler.
- Toksijenik kökenler asla invazyon ve bakteriyemi yapamaz. Ürediği ortamda da ekzotoksin sentezler. Sentez, üreme ortamındaki **demir konsantrasyonundan** oldukça etkilenmektedir.
- Üreme ortamında mukozal yüzeyle temasa geçen toksinin B parçası, A parçasının hücreye girmesini sağlar. Ekzotoksinin A parçası, **ADP riboziltransferaz** aktivitesine sahiptir. eUF-2'nin yapısı bozulur. Gelişen doku hasarı onarılamaz. Toksin, lokal ve sistemik etkilerle hastalık tablosunu oluşturmaktadır.

Difteri Toksini

$$eUF\text{-}2 + NAD \rightarrow ADP\text{-}riboz - eUF\text{-}2 + Nikotinamid + H^+$$

- **Sistemik intoksikasyon:** Akut infeksiyon tablosunun kaybolmasından sonra, ortaya çıkan sistemik toksik tablolardan, **kana karışan toksin** sorumludur. Sistemik etkilenme, toksin farinksten çok iyi emildiği için boğaz difterisinin seyrinde görülür. **Larinksten toksin emilimi zordur**; primer larinks difterisinde sistemik intoksikasyon nadirdir. Toksin; böbrek, sürrenal, karaciğer ve kalp kasında **dejenerasyon, yağlı infiltrasyon ve nekroz** oluşturur. Sinir dokuyu (nörit) ve adaleleri etkiler; felçlere yol açar.
- **Boğaz difterisi: En sık** karşılaşılan klinik formdur. Düşük dereceli bir ateş görülür. Hızla yayılan ödem ve tüm tonsillaya yayılan psödomembran gelişir. Servikal LAP oldukça belirgin, cerahatsiz ve ağrılıdır. Tipik görünüme, konsil yakalığı veya **boğa boynu** (bull neck) görünümü adı verilir. **Miyokardit** 2. haftanın en önemli komplikasyonudur. Ritm bozuklukları gelişir.
  - Hastalığın 3. haftasında, hım hım konuşma ile özel **palatum paralizisi**,
  - Hastalığın 5. haftasında **akomodasyon paralizisi**,
  - Hastalığın 7. haftasında **kalp, farinks, larinks, diyafragma, periferik sinirlerde paralizi** gelişir.
- **Larinks difterisi (difterik krup):** Ateş, öksürük ve ses kısıklığı (disfoni dönemi) vardır. Psödomembran gelişir, glottis ödemi ve zarın obstrüksiyonu ile karakterize **paroksistik dispne dönemi** gelişir. Sistemik tablo boğaz difterisine göre çok daha siliktir. Tedavisiz olgular sonuçta **asfiksi dönemine** girer ve lokal nedenlerle ölürler.
- İmmünodiffüzyon, elek testi ile **toksin araştırılır (kesin tanı için gereklidir)**.
- Mümkün olan en kısa sürede tek doz halinde **antitoksin** uygulanır. Toksinin dozunu, sergilenen klinik tablo belirler. Hastalığı geçirenlerin de aşılanmaları gereklidir.

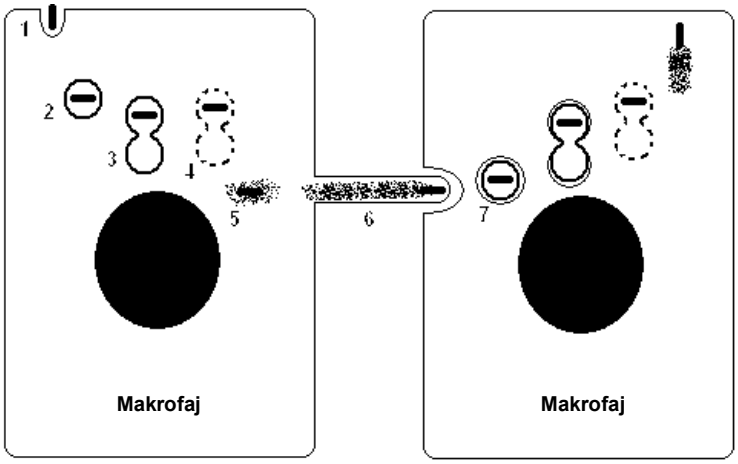
RHODOCOCCUS EQUI (CORYNEBACTERIUM EQUI)

- ARB ile zayıf pozitiflik veren bir bakteridir.
- Büyükbaş hayvanlarda akciğer infeksiyonlarına neden olabilir.
- AIDS → Nekrotizan pnömoni.

LISTERIA MONOCYTOGENES

- Küçük basil, kokobasil veya diplokok görünümünde, gram pozitif bir basildir.
- Bakteri, 22^0C'da takla atma benzeri hareketler yapması ile Corynebacterium türlerinden ayırt edilir.
- Soğukta zenginleştirme yöntemi kullanılır.
- Kanlı agarda mavi-yeşil koloniler yapar. Kültürleri tereyağı kokar. Kanlı agardan başka triptikazlı buyyon ve Brain-Heart infüzyon agarda iyi ürer.

- Primer bulaş yolu **GİS'dir**. Çiftlik hayvanlarının ürünleri ile (en çok süt ve peynir) veya gübresi ile bulaşır. Epitel hücreleri içinde ve makrofajlarda çoğalabilen fakültatif intrasellüler bakterilerdir. Virülans, **listerolizin-O** hemolizinine bağlıdır.



- Bakteriyemi: Gebeler listeriyoza oldukça duyarlıdır. Özellikle üçüncü üç ayda daha sık olarak gelişir. Titreme, yüksek ateş, ishal, sırt ve bel ağrıları görülür.
- Yenidoğan infeksiyonları:
  a) İntrauterin bulaş → Granulomatosis infantiseptica
  b) Doğum sırasında bulaş → Menenjit ve meningoensefalit
- İmmün yetmezliklilerde (HIV/AIDS, Kategori B) → Menenjit, meningoensefalit
- Hayvanlarla uğraşanlarda subklinik ülsere yara infeksiyonlarına neden olur.
- Ampisilin veya penisilin ile tedavi edilir.

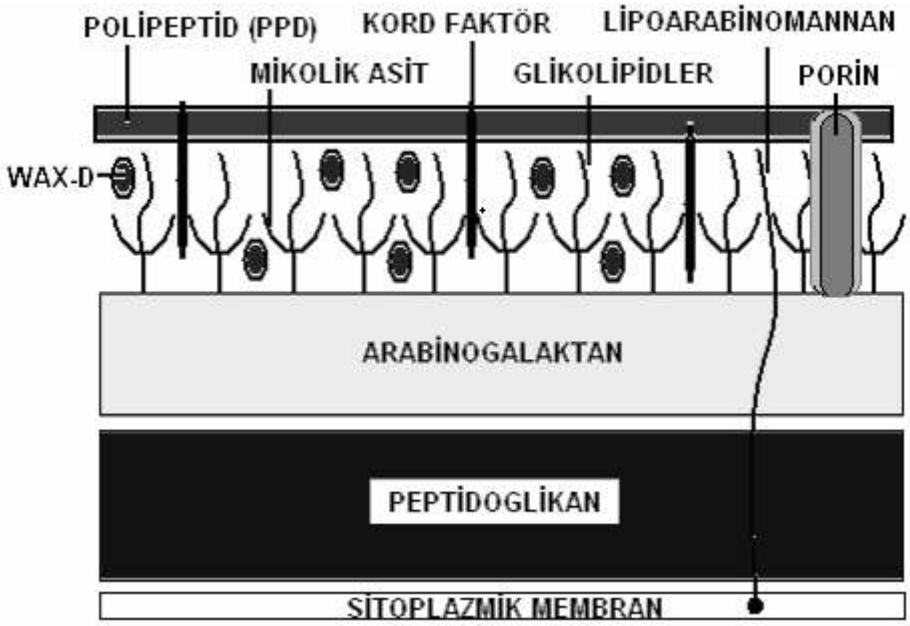
MYCOBACTERIUM

1. Tüberküloz (tbc) basil kompleksi (Mycobacterium tuberculosis kompleksi):

- Mycobacterium tuberculosis (primer insan patojeni, olguların %99'undan sorumlu)
- Mycobacterium bovis (sığır etkeni, süt infeksiyonu, pirazinamide doğal direnç, insanda GİS tbc)

2. Tüberküloz basili dışı (non-tuberculous) mikobakteriler:

- Mycobacterium leprae
- Atipik mikobakteriler:
  - Mycobacterium avium-intracellulare (MAC)
  - Mycobacterium marinum
  - Mycobacterium scrofulaceum

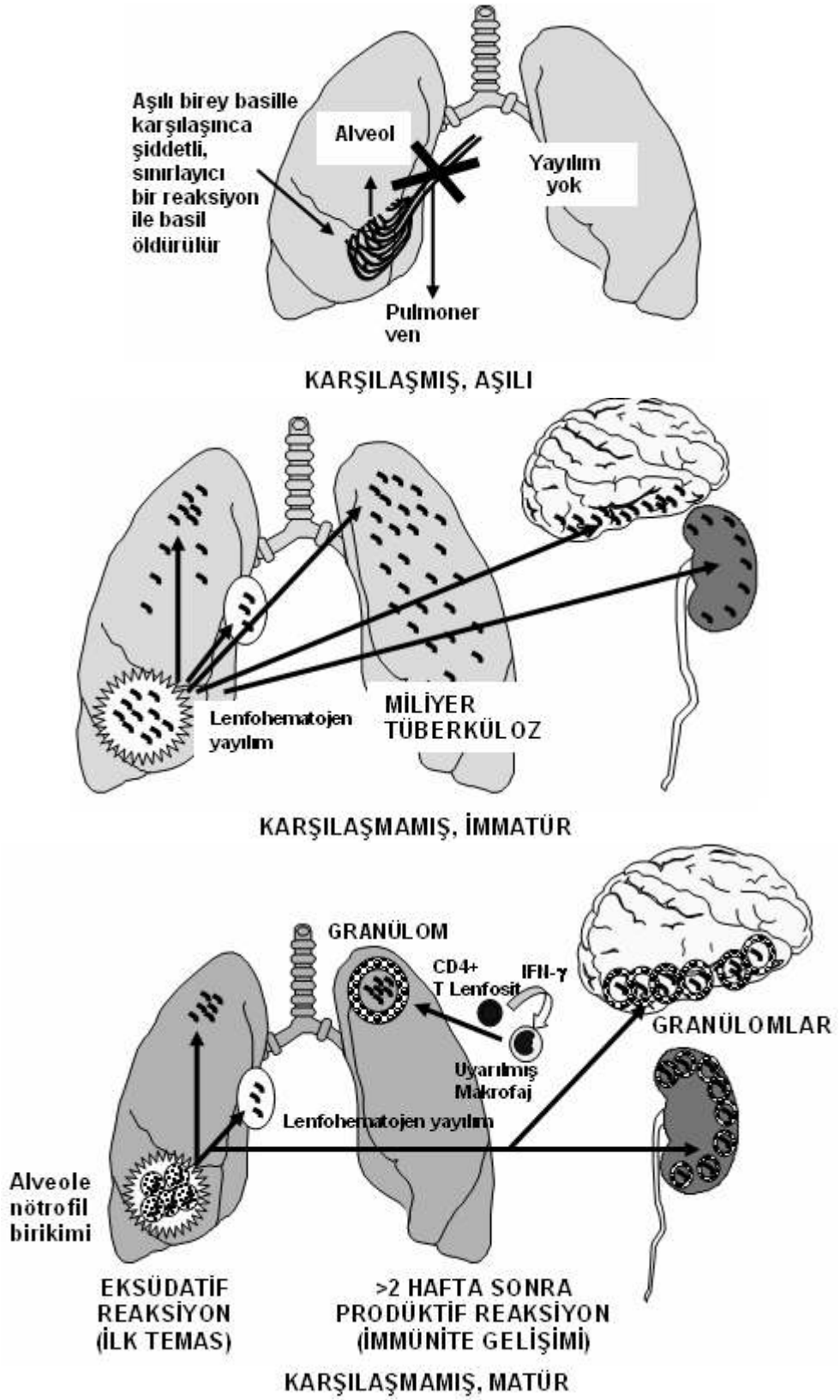


Hücre duvarının büyük bölümünü **(%60) lipid yapısındaki maddeler** oluşturur:

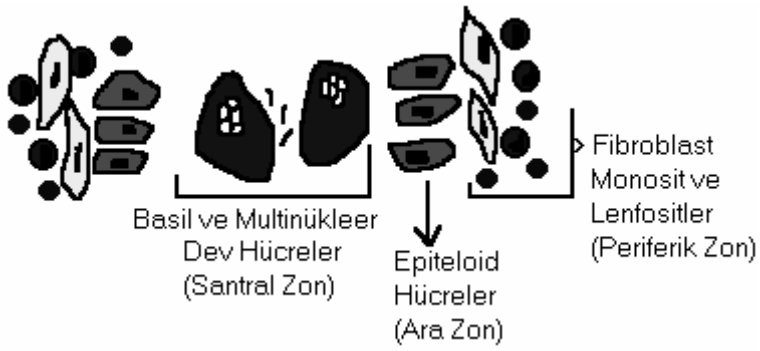
- **Mikolik asit (majör lipid):** Hücre duvarının ana glikolipid yapısıdır. Önemli bir virülans faktörüdür. Basillere **asite rezistan boyanma özelliği** verir. Bakteriyi; kompleman, lizozim, oksijen radikalleri ve katyonik proteinlerin zararlı etkilerinden korur.
- **Lipoarabinomannan:** Antiinflamatuvar sitokin yapımını uyarır.
- **Kord faktör (trehaloz dimikolat):** Virülan türlerce bol miktarda üretilen çok önemli bir virülans faktörüdür. Anti-fagositik bir yapıdır. Lökosit migrasyonunu önler. Granülom gelişimine yol açar. Bakterilerin küme oluşturmasını ve birbirine paralel durmasını sağlar.
- **Fosfolipidler:** Kazeifikasyon nekrozunun gelişiminden sorumludurlar.
- **Peptidoglikolipidler (Wax-D):** Hücre duvarı proteinleri ile birlikte geç tip ADR'ye yol açar.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (TÜBERKÜLOZ)

- Hareketsiz ve aerop bir bakteridir. **pO_2=140 mm Hg**'ye yakın dokularda kolay ürer ve yaşarlar.
- Bol miktarda Niasin üretme özelliği → Diğer mikobakterilerden ayrım (**Niasin testi**).



- İnfeksiyon bölgesine akümüle olmuş çok sayıda **monosit**, yoğun TNF-α baskısı sonucunda **epiteloid hücrelere** farklılaşır. Bunlar da basillerin çevresinde birikerek **Langhans tipi dev hücreleri** oluştururlar. Basillerin çevresinde multinükleer dev hücreler, epiteloid hücreler, fibroblastlar, monositler ve lenfositlerden ibaret zırh gibi bir yapı olan **granülom** oluşturulur. Granülom **prodüktif** bir reaksiyon sonucu gelişir, nötrofil içermez.



- Akciğerdeki ilk yerleşim bölgesinde gelişen granüloma **Ghon odağı**, bölgesel-hiler lenf bezi ile birlikte değerlendirildiğinde ise **primer kompleks** ya da **Ghon kompleksi** adı verilmiştir. Aynı şekilde, ilk yayılımda akciğer apeksine yerleşen odaklarda gelişen granüloma **Simon odağı**, pulmoner ven endotelindekine **Weigart odağı**, beyin tabanındakine ise **Rich odağı** denir.
- **Reaktivasyon tbc →** Erişkinlerdeki en sık tablodur. Çoğu zaman sinsi başlar. **Akciğer reaktivasyon tüberkülozu** olgularında öksürük (>3 hafta), pürülan veya kanlı balgam (hemoptizi), dispne veya yan ağrısı gibi pulmoner semptomlar bulunabilir. Erişkinlerde reaktivasyona bağlı **ekstrapulmoner tbc** tabloları da görülebilir. Bunlar arasında en sık karşılaşılanı, **lenfadenittir**. Genelde tek servikal bölgede ve tek taraflıdır. Genitoüriner tbc içinde ise en çok böbrek tbc saptanır. Piyüri, hematüri ve proteinüri böbrek tbc'sinde önemli bir bulgudur. Genital tüberküloz da nadir bir tablo değildir. Kadınlarda **salpenjit**, erkeklerde ise **epididimit** en sık genital tbc tablolarıdır.
- **Tüberküloz menenjitte** baskın belirtiler kafa çiftlerine aittir. N.abducens tutulumuna bağlı olarak içe şaşılık görülür. BOS profili aseptik paterndedir, örümcek ağı görünümü gelişebilir.
- **Gastrointestinal tüberküloz**; aktif, kaviter akciğer veya larinks tüberkülozlu (basilifer) olgularda balgamın yutulması sonucunda veya akut miliyer tüberküloz sırasında gelişir. Ağızdan anüse kadar her bölgede gelişebilse de en sık tuttuğu bölge **ileoçekal bölgedir**.
- Tedavi**:**
  - **Başlangıç tedavisi:** INH+rifampisin+pirazinamid (+ etambutol) (kaviteli olgularda streptomisin).
  - **Sürdürme tedavisi:** INH+rifampisin kullanılır.
  - **INH+rifampisin direnci (çoklu direnç)** bulunmadıkça, diğer ilaçlara tek ya da ikili direnç saptanması halinde, tedavi mevcut hali ile sürdürülür.
  - Çoklu direnç bulunanlarda ise ilaç seçimi, duyarlılık testlerinin sonucuna göre düzenlenir. Bu olgularda levofloksasin, siprofloksasin gibi **kinolonlar**, amikasin gibi **aminoglikozidler** ve sikloserin gibi **minör anti-tbc** ilaçlardan oluşan 4-5'li kombinasyonlar kullanılır.

ATİPİK MİKOBAKTERİLER

- **Mycobacterium avium-intracellulare (MAC):** Terminal dönemdeki HIV infeksiyonlularda (AIDS gelişmişlerde), oral yoldan bulaşan MAC'ın dissemine infeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Kronik akciğer hastalıklarında akut ataklara neden olabilir.
- **Mycobacterium marinum:** Havuz bulaşı, ciltte **yüzme havuzu granülomu**.
- **Mycobacterium scrofulaceum:** Küçük çocuklarda granülomatöz servikal lenfadenitin (**skrofula**) en sık etkeni Mycobacterium scrofulaceum'dur. Aynı tabloya, daha az olmakla birlikte, MAC ve Mycobacterium kansasii de neden olmaktadır.
- **Tedavi seçenekleri:**
  - MAC nedenli infeksiyonlarda (dirençli olduklarından) INH ve pirazinamid kullanılmaz.

- **Klaritromisin** (veya azitromisin) + **etambutol** + **rifabutin** (veya rifampisin) tedavisi önerilir.

MYCOBACTERIUM LEPRAE (LEPRA-CÜZZAM)

- Kültürlerde **üretilemez**.
- 27-30^{0}C ısıda üreyebilir → Cildi ve ekstremitelerin duysal sinirlerini tutar.
- **Klinik özellikler:** İnsana bulaştıktan sonra, oldukça uzun (1-50 yıl?) bir kuluçka süresi vardır.
  - **Tüberküloid lepra:** Hücresel immünitesi iyi, hümoral immünitesi zayıf olanlarda gelişir. Deride vitiligoya benzer hipopigmente, kılsız alanlar veya makülopapüler lezyonlarla (leprid) başlar. Sonra asimetrik nöritler ve anestezik bölgelerle kendini gösterir. En çok tutulan sinirler (sıklık sırası ile); **n. auricularis**, n. peronealis ve n. ulnaris'dir. Anestezilerin neden olduğu posttravmatik uç atrofileri ve özellikle de ekstremite uçlarında sık travmalardan kaynaklanan beslenme bozuklukları ve iskemik gangrenler gelişir.
  - **Lepromatöz lepra:** Hücresel immünitesi kötü, hümoral immünitesi güçlü, direnci düşük kişilerde gelişen ilerleyici, sistemik, malign ve nodüler formdur. Hasta sürekli bakteriyemiktir. Simetrik, nodüler cilt ve sinir lezyonlarıyla karakterizedir. Deri ve mukozalarda **leprom** denen tümöral gelişimler oluşur. Yüzdeki kitleler nedeniyle **arslan yüzü** gelişir.
- **Tedavi:**
  - Lepromatöz leprada rifampisin + süresiz dapson veya dapson + **klofazimin** + aylık rifampisin
  - Tüberküloid leprada 1 ay rifampisin + dapson ve toplam 6 ay dapson ile tedavi edilebilir.

SPİROKETLER

- Spiroketler, **aksiyel flaman** adı verilen ve periplazmik aralıkta, hücreyi boydan boya sarmal olarak kateden yapılar aracılığı ile, ileri-geri ve burgu hareketi yaparlar.
- Spirochaetales:
  - Spirochaetaceae (önemli cinsler): Treponema, Borrelia
  - Leptospiraceae: Leptospira interrogans (insan patojenleri)

TREPONEMA PALLIDUM (SİFİLİZ-FRENGİ)

- Hızla hareket ettikleri için karanlık alan mikroskobunda görülebilirler.
- 12 saat Levaditi (gümüşleme) yöntemi ile pembe renkte, burgu şeklinde boyanırlar.
- Sadece insanlarda hastalığa yol açarlar. Canlı-cansız hiçbir besiyerinde üretilemez.
- Cinsel temas ile bulaşır.
- Cilt ve mukozalardan giren bakteri, bölgedeki damar endotellerinde proliferasyon ve perivasküler infiltrasyona neden olur. Endotel bozulur ve giriş yeri mukoza ya da cildince nekrozlar gelişir.
- Tüm dönemlere ait lezyonlarda **obliteratif endarterit** gelişimi söz konusudur.
- **Edinsel sifiliz:** Hastalık, 2-10 haftalık kuluçka süresinden sonra başlar.
  - **a) Erken sifiliz:**
    - **Primer sifiliz:** Ağrısız, kenarları sert **şankır** oluşur. Sadece şankır bulaştırıcıdır.
    - **Sekonder sifiliz:**
      - ✓ Rozeoller (avuç içi ve ayak tabanı dahil)
      - ✓ Alopesi, kaş ve sakal dökülmesi
      - ✓ Ağızda plak müköz
      - ✓ Vulva, skrotum ve perianal bölge gibi nemli bölgelerde kondilomata lata
      - ✓ Epitroklear ağrısız LAP

- ✓ Tüm lezyonlar ileri derecede infeksiyözdür.

b) Latent sifiliz: Olguların %60'ı belirtisiz kalır. Bazıları birkaç ay/yıl sonra tersiyer döneme geçer.

c) Geç (tersiyer) sifiliz:

- ➢ **Nörosifiliz:** Bir kronik aseptik menenjittir. Genel paraliziler, hemipleji, hemiparezi, fokal belirtiler, kişilik bozuklukları, illüzyonlar, halüsinasyonlar, büyüklük hezeyanları gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar bir arada görülür. Spinal kordun tutulumu ile tabes dorsalis gelişir.
- ➢ **Kardiyovasküler sifiliz:** Ana damarları tutan endarteritis obliterans sonucunda; en sık assendan aorta tutulumu gözlenir. Sakküler ve fusiform anevrizmalar görülür. Akciğer radyogramında assendan aortada kalsifikasyon görülmesi, sifilitik aortiti akla getirmelidir.
- ➢ **Geç benign sifiliz:** Bu dönemin en karakteristik özelliği, organ ve dokularda granülomatöz lezyonlardır. Bunlara gom denir. Gomların yol açtığı kemik tutulumları sonucunda spontan kırıklar, eklem patolojileri, damak ve burun şekil bozuklukları, granülomatöz hepatit (hepar lobatum) gözlenebilir. **Gomda basil bulunmaz.** Bulaş söz konusu değildir.

- **Konjenital sifiliz:**
  - ➢ Fötusa bulaş genelde gebeliğin 4. ayından sonradır → Abortus görülmez
  - ➢ Canlı doğabilmiş ise hiçbir hastalık tablosu bulunmayabilir. Doğduğunda semptomatik olan yenidoğanlarda en erken belirti ise burunda septal defekt ve kanlı rinittir. Bunu kısa zaman sonra el ve ayaklarda büller, hepatosplenomegali, yaygın makülopapüler raş izler.
  - ➢ Tedavi edilmemişse, okul çağında Hutchinson dişleri, Socrates (semer) burnu, interstisyel keratit, periostite bağlı kılıç-kını tibia ve daha nadiren damarsal patolojiler gelişir. Diş bulgusu+keratit+sağırlık ile özel Hutchinson Triadı gözlenir.
- **Tanı:**
  - ➢ **Direkt tanı:**
    - ✓ **Karanlık alan mikroskopisi**, en güvenilir ve çabuk tanı yöntemidir. Ağız lezyonları, nonpatojen spiroketler karışıklıklara yol açabileceği için uygunsuzdur. Üretilemez.
    - ✓ Diğerleri; Levaditi yöntemi ile boyama, Floresan Antikor Testi (FAT)'dir.
  - ➢ **Serolojik (indirekt) tanı:**
    - ✓ **Non-treponemal testler:** Nekroz habercisi olduklarından tanı ve tedavi izleminde önemlidirler. Non-treponemal testlerle (**VDRL**, RPR) bu antikorların varlığı araştırılır. Tedavi ile antikor titreleri düştüğü için bu testler, **tedavinin izlenmesinde yararlıdır**. VDRL, sadece nörosifilizde kesin tanı testi olarak kullanılabilir.
    - ✓ **Treponemal testler:** Non-treponemal testlerden daha önce pozitifleştir, erken tanıda kullanılır. Sakıncası, **yaşam boyu pozitif** kalmasıdır (FTA-ABS testi, TPHA testi)
- **Tedavi:** Benzatin penisilin-G.

BORRELIA RECURRENTIS (DÖNEK ATEŞİ)

- Adi besiyerlerinde ürer
- Gram ve Giemsa yöntemi ile boyanır.
- Bit ve kenelerle bulaşır.
- Tedavisi, **ateşsiz dönemde tetrasiklin** ile yapılır. Ateşli

dönemde yapılırsa, bakteri lizisi nedeniyle Herxheimer reaksiyonu gelişebilir.

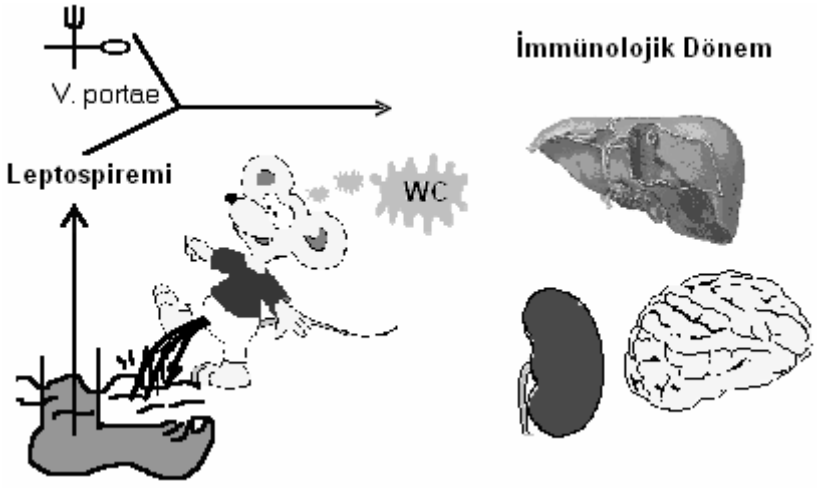
BORRELIA BURGDORFERI (LYME HASTALIĞI)

- Kene ile bulaşır.
- Tedavisiz olgularda hastalık, birbirini izleyen üç dönem halindedir:
  1. **Dönem:** Erythema migrans
  2. **Dönem:** Nörolojik hastalık tabloları (**meningoradikülonörit** → Bannwarth sendromu, şiddetli kraniyal gece nöraljileri) ve kardit (**AV blok**, miyoperikardit, konjestif yetmezlik) gelişir.
  3. **Dönem:** Vaskülitlerle karakterize kronik hastalık evresidir. Büyük eklemlerde **kronik oligo ya da poliartritler (arteritli artrit)** gelişir. Artralji tipik olarak aspirine yanıt vermez.

KENE İLE BULAŞAN HASTALIKLAR
• **Bakteriyel:** ➢ Borrelia recurrentis ➢ Borrelia burgdorferi ➢ Rickettsia (tifüs grubu hariç)
• **Protozoer:** ➢ Babesia microti
• **Viral:** ➢ Arbovirüsler (KKHA) ➢ Kene kaynaklı ensefalit (TBE)

LEPTOSPIRA INTERROGANS

- Tarla faresi renal tübüllerinde, zarar vermeksizin yaşayabilen bakterilerdir. Fare idrarı ile kirlenmiş sulara cilt ya da mukoza teması sonucunda insanlara bulaşır. Çoğunlukla (%90) hafif, gribal infeksiyon benzeri anikterik bir tablo çizer. Daha az (%10) olguda ise ikter, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği (Weil hastalığı) gelişebilir.

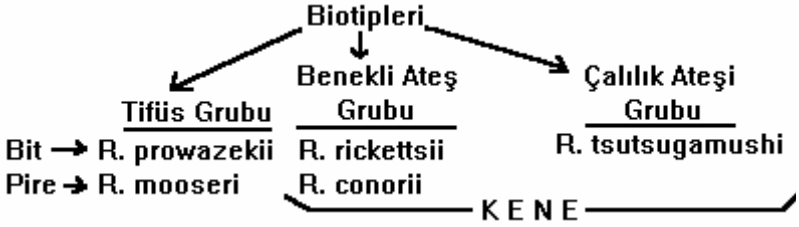


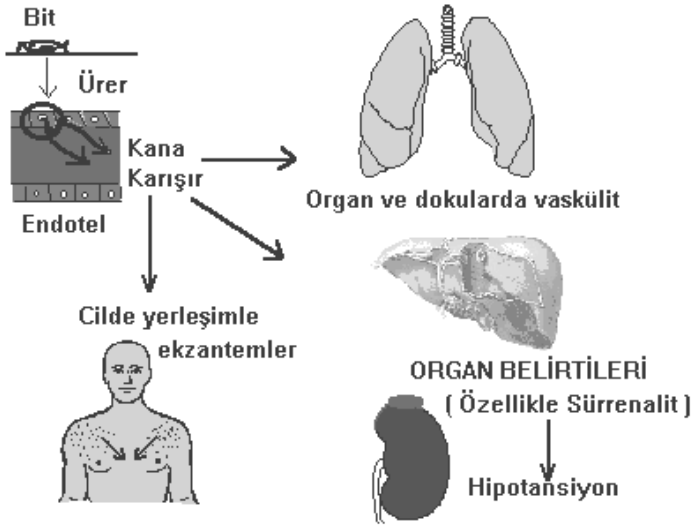
- **Anikterik leptospiroz:**
  - ➢ Leptospira grippotyphosa
  - ➢ Leptospiremik ve immünolojik dönemler, hafif tablo
- **İkterik leptospiroz (Weil hastalığı):**
  - ➢ Leptospira icterohaemorrhagiae

- Leptospiremik ve immünolojik dönemler, ağır tablo (karaciğer nekrozu, ikter, cilt ve mukozal kanamalar, böbrek yetmezliği, menenjit)
- Nötrofilik lökositoz olan penisilin ile tedavi edilebilen tek hepatittir.

RİKETSİYALAR

- **Rickettsia:**
  - Bit, pire veya kene ile bulaşırlar.
  - Vaskülit → Cilt döküntüsü. Weil-Felix (+).
  - Tetrasiklin veya kloramfenikol uygulanır.
  - **Sülfonamidler üremelerini indükler**, kontrendikedir.
  - Tekrarlayan tifüs → **Brill-Zinsser hastalığı**.



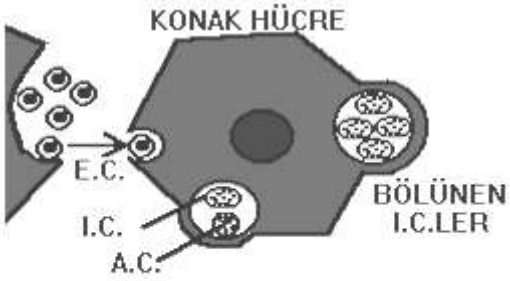


- **Coxiella:**
  - Vektör gerektirmeden bulaşır, atipik pnömoni (Q humması) etkenidir. Vaskülit ve döküntü yoktur.
  - Spor benzeri yapılar içerdikleri için standart pastörizasyona, birçok fiziksel ve kimyasal etmenlere dirençlidir. Pastörize sütle bulaşabilir. Dış ortamda aylar, hatta yıllarca canlı kalabilir.
  - Weil-Felix (-).
  - Analjeziklere dirençli retroorbital baş ağrısı → Q humması.
  - Pnömoni + Granülomatöz hepatit → Q humması.

KLAMİDYALAR

- Peptidoglikan tabakalarında NAMA bulunmadığı için β1-4 glikozid bağları da yer almaz → Lizozimden etkilenmez.

- Enerji parazitidir; zorunlu hücre içi bakterisidirler.
- **Gelişme evreleri:**
  - **Elemanter cisimcikler:** Dış ortamda yaşayabilen, hücre duvarlı, infeksiyöz partiküllerdir.
  - **İnisyal (retiküler) cisimcikler:** Bölünen formlardır.
  - **Ara (intermediate) cisimcikler:** İki form arasındaki geçici formlardır.



E.C.: Elemanter cisimcik,
I.C.: İnisyal (retiküler) cisimcik,
A.C.: Ara form

CHLAMYDIA TÜRLERİ VE NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR		
Tür	**Serotip (Serovar)**	**Hastalık Tabloları**
C.trachomatis	A, B, Ba, C (Trahom tipi)	Trahom (**üst palpebraları** tutan folliküler konjunktivit, ellerle bulaş, aile-içi yayılım)
	D-K (Okülogenital ve pnömoni tipi)	Erişkin inklüzyonlu **alt palpebra** konjunktiviti Yenidoğan (1-3 hafta) inklüzyonlu konjunktiviti Yenidoğan pnömonisi (2-3 hafta) Ürogenital infeksiyonlar (sık) PID* (gelişmiş ülkelerde en sık NGU* etkeni, %50)
	L 1, L2, L3 (LGV** tipi)	LGV (önce ağrısız genital vezikül ve erozyon, 1-4 hafta sonra lig.inguinale ile ikiye ayrılmış LAP-**oluk belirtisi**)
C.psittaci	?	Psittakoz (kuş), Ornitoz (kümes hayvanı)
C.pneumoniae	TWAR ajanı	Atipik pnömoni etkeni Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak damar endotel hasarına yol açar, aterom plağı oluşumunu kolaylaştırır; **miyokard infarktüsü** etiyolojisinde rol oynar İnsanlar arası damlacık bulaşı söz konusudur

- Gelişmiş ülkelerde en sık karşılaşılan cinsel temas ile bulaşan hastalıklardır (CTBH). En sık neden olduğu CTBH, üretrittir.

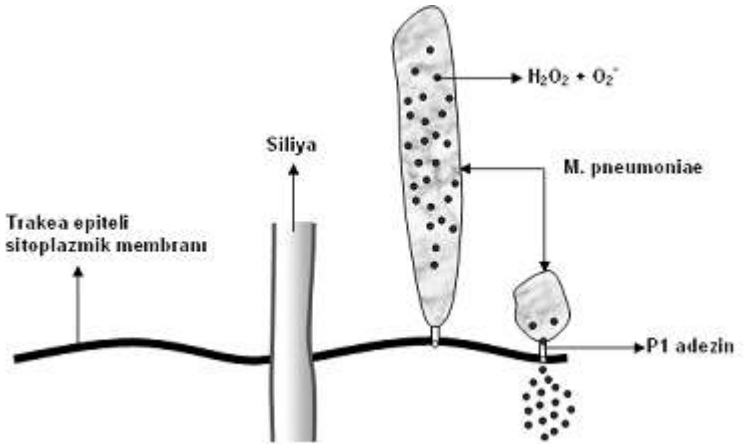
AKUT NON-GONOKOKSİK ÜRETRİTLERİN ETİYOLOJİSİ	
Etken	**Akut NGU Sıklığı (%)**
Chlamydia trachomatis	30-50
Ureaplasma urealyticum	30-40

MİKOPLAZMALAR

Sınıf: MOLLICUTES
↓
Takım: MYCOPLASMATALES
↓
Aile: Mycoplasmataceae | Spiroplas. | Acholeplas. | Anaeroplas.
↓
Cins: Mycoplasma | Ureaplasma
↓
Türler: M. pneumoniae | U. urealyticum
M. hominis
M. genitalium
M. fermentans

- Mikoplazmalar, doğada serbest yaşayabilen ve laboratuvar koşullarında sentetik besiyerlerinde üretilebilen en küçük mikroorganizmalardır (50-300 nm). Hücre duvarı bulunmayan bakterilerdir.
- Dış örtülerini güçlendirmek için üç katlı sitoplazmik membranlarında steroller ve karotenoidler bulunur. Üremek için ortamda sterol bulunmasını isterler.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE-PRİMER ATİPİK PNÖMONİ



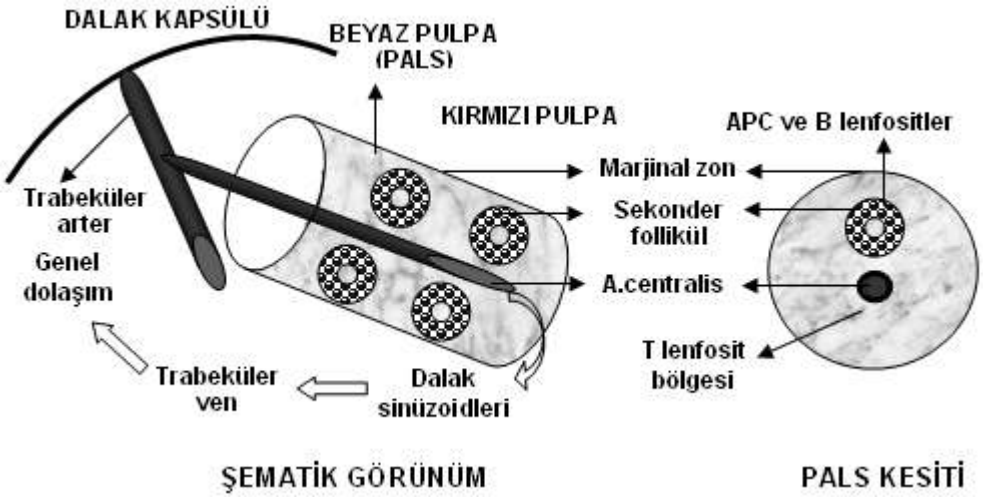
- Zorunlu aerop bir bakteridir. Solunum yolu epitel hücrelerinin yüzeyindeki nöraminik asit residülerine özel bir yapışma uzantısı ile tutunurlar, yüzey bakterileridir.
- Bakterinin yüzeyindeki glikolipid antijenler, insandaki bazı glikolipid yapılı yüzey molekülleri içeren lipidden zengin dokular veya eritrositler ile benzerlik gösterirler. İnfeksiyon sonrasında gelişen otoantikor niteliğindeki anti-mikoplazma antikorları bu yapılara oturur. Primer hastalıklardan sonra anemi, menenjit, kardit, miyelit, Guillain-Barré sendromu, DIC, koagülopati ve Reiter sendromu gibi immünkompleks hastalıkları gelişir.
- Primer atipik pnömoni 5-30 yaş hastalığıdır. Çoğu zaman ayakta geçirilir. Sıkışık ortamlarda kolaylıkla bulaşır. Okul, kışla, hapishane salgınlarının önemli etkenidir.
- Toplum kaynaklı pnömonilerin pnömokoklardan sonra 2. sırasında (%10-15), yaz aylarındaki pnömonilerin ise ilk sırasında (%50) yer alır.
- Tipik olarak önce farinksi, sonra sırası ile larinks, trakea, bronş ve bronşiyolleri tutan bir seyir izlemesi anamnez açısından önemlidir. Büllöz mirinjit (kulak zarında çok ağrılı, drene edilince iyileşen bül) ve Stevens-Johnson sendromu ile primer atipik pnömoni birlikteliği önemlidir.

- Mikoplazmalara karşı gelişen soğuk aglütinin niteliğindeki IgM antikorları, eritrosit yüzeyindeki **I antijenleri** ile soğuk ortamda reaksiyona girer. Eritrositleri aglütine eder. İlk haftanın sonunda, olguların en az yarısında >1/32 titrede soğuk aglütinasyon pozitifliği vardır.
- Akciğerin orta-alt loblarında; ortası kondanse, çevreye doğru açılan pnömonik infiltrasyonlar görülür.
- Tetrasiklin veya eritromisin kullanılır. **β-laktamlı antibiyotikler etkisizdir**.

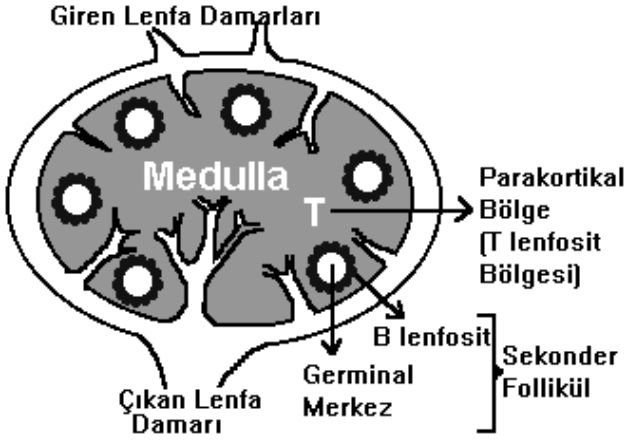
BÖLÜM-III: TEMEL İMMÜNOLOJİ

BAĞIŞIKLIK SİSTEM ORGANLARI

1. **Primer lenfoid organlar:** İmmün sistem hücrelerinin, kök hücrelerden itibaren erginleşme sürecini geçirdikleri bölgelerdir.
   - Kemik iliği: B lenfositlerin ve miyeloid seri hücrelerinin olgunlaşma yeridir.
   - Timus: T lenfositlerin olgunlaşma bölgesidir. Antikor sentezi yapılmayan tek lenfoid organdır.
2. **Sekonder lenfoid organlar:** Olgun ve göreve hazır hale gelmiş immünositlerin görev bekleme bölgeleridir. Burada organizmaya yabancı antijenler işlemden geçirilir, bunlara özgül antikorlar üretilir.
   - Dalak: **Kandaki antijenlerin** işlem bölgesidir.



   - Lenf düğümleri: Bir süzgeç gibi çalışır, **cilt ve iç örtülerdeki antijenlerin** işlem bölgesidir. **Medullada** plazmosit, B, T lenfositler ve fagositik makrofajlar bulunur. Bu bölge, dalağın zona marginalis'i gibi, **antikor sentezinin yapıldığı plazmosit bölgesidir**.



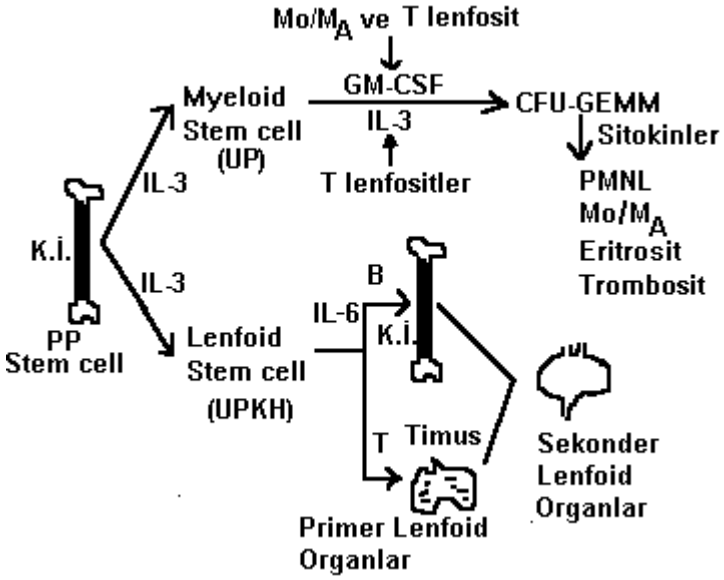
- MALT (mukoza ile ilişkili, kapsülsüz lenfoid dokular): Birçok lenf follikülünden oluşan MALT'ın dalak ve lenf düğümlerinden önemli iki farkı vardır. Öncelikle dalak ve lenf düğümleri kapsüllüdür, MALT **kapsülsüzdür**. Diğer fark ise MALT'ın, sentezlediği salgısal IgA ile yabancı antijenlerin **mukozadan girişini** önlemesidir. Diğer lenfatikler ise organizmaya bir şekilde **girmiş olan** antijenlerin işlem bölgesidir. Başlıcaları; GALT, BALT, Ürogenital MALT.

İMMÜNİTE

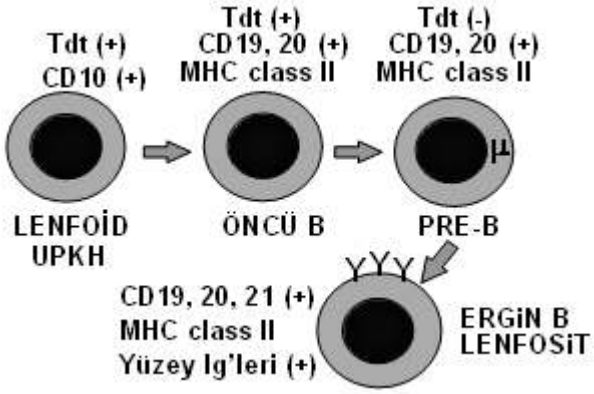
1. **Doğal immünite:** İnfeksiyon gelişiminden itibaren ilk dakika ve saatler içinde görev alır. Bu yanıtta rol oynayan hücre ve mekanizmalar şunlardır;
   a) Makrofajlar,
   b) Nötrofiller,
   c) Doğal öldürücü (NK) hücreler,
   d) Komplemanın alternatif ve lektin yolları.
2. **Kazanılmış (spesifik) immünite:** İlk günler atlatıldıktan sonra, infeksiyon gelişiminden en erken 96 saat sonra başlayan olaylar zinciridir. Doğal immüniteye göre çok daha güçlü ve antijene özgüdür.
   a) Hücresel immünite: Helper ve sitotoksik T lenfositler.
   b) Hümoral immünite: B lenfositler ve plazma hücreleri.
   c) Klasik kompleman aktivasyonu: Özgül antikor sentezi gerçekleştikten sonra görev alır.

BAZI SİTOKİNLERİN KAYNAK ALDIKLARI HÜCRELER, HEDEFLERİ VE ETKİNLİKLERİ			
SİTOKİN	**SALGILAYAN**	**ANA HEDEFLERİ**	**ANA ETKİNLİKLERİ**
IL-1β	APC'ler	T lenfosit ve nötrofil	**Proinflamatuvar sitokin**; immün regülasyon, ateş
IL-2	T_H1 lenfosit, NK hücre	T ve B lenfositler	T lenfosit proliferasyonu ve aktivasyon, hafıza
IL-3	T lenfosit	Stem cell, projenitörler	Pan-spesifik CSF **(ana okulu öğretmeni)**
IL-4	T_H2 lenfosit	B lenfosit	**Antiinflamatuvar sitokin**; B lenfosit çoğalma faktörü, IgE
IL-5	T_H2 lenfosit	B lenfosit, eozinofil	B lenfositin plazmosite farklılaşması; IgA, eozinofili
IL-6	Makrofaj, T_H2 lenfosit	B lenfosit, hepatosit	**Proinflamatuvar sitokin**; B lenfosit farklılaşması, AFR (hepatosit uyaran faktör)
IL-7	Kemik iliği ve timus	Stem cell	Projenitör B ve T lenfositlere farklılaşma **(hademe)**
IL-8	Makrofaj, cilt hücresi	PMNL, T lenfosit	**Proinflamatuvar sitokin**; kemoatraktan
IL-10	T_H2 lenfosit	T_H1 lenfosit	**Antiinflamatuvar sitokin**; T_H1'de IFN-γ yapımının, makrofajda MHC class II yapımının inhibisyonu
IL-12	Makrofaj	T_H2 lenfosit, NK	**Proinflamatuvar sitokin**; T_H1 lenfosite dönüşümün uyarımı, NK aktivasyonu
IL-13	T_H2 lenfosit	Makrofaj, reseptörler	**Antiinflamatuvar sitokin**; astımda allerjenlere aşırı yanıtı
IFN-α	Lökosit	Çeşitli hücreler	Viral replikasyon baskılanması, MHC I yapım uyarılması
IFN-β	Fibroblast	Çeşitli hücreler	Viral replikasyon baskılanması, MHC I yapım uyarılması
IFN-γ	T_H1 lenfosit, NK hücre	Lenfosit, monosit, doku hücreleri	**Proinflamatuvar sitokin;** immün regülasyon, makrofaj ve sitotoksik T lenfosit aktivasyonu, MHC yapımının uyarılması, T_H2 lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu, viral replikasyonun baskılanması
TGF-β	Makrofaj, T-B lenfosit	Makrofaj, T-B lenfosit, NK hücreler, nötrofil	**Antiinflamatuvar sitokin**; inflamasyonun durdurulması, kollajen sentezinin ve iyileşme sürecinin başlatılması
MIP-1α,β	Makrofaj (α)	Monosit, T lenfosit	Kemoatraktan (**IL-8'in yedeği**) (CC grubunda)
TNF-α,β	Makrofaj, lenfosit	Fibroblast, endotel	**Proinflamatuvar sitokin**; katabolizma, fibrozis; IL-6, 8 ve adezyon molekülleri sentezinin uyarımı

BAĞIŞIK YANIT HÜCRELERİ



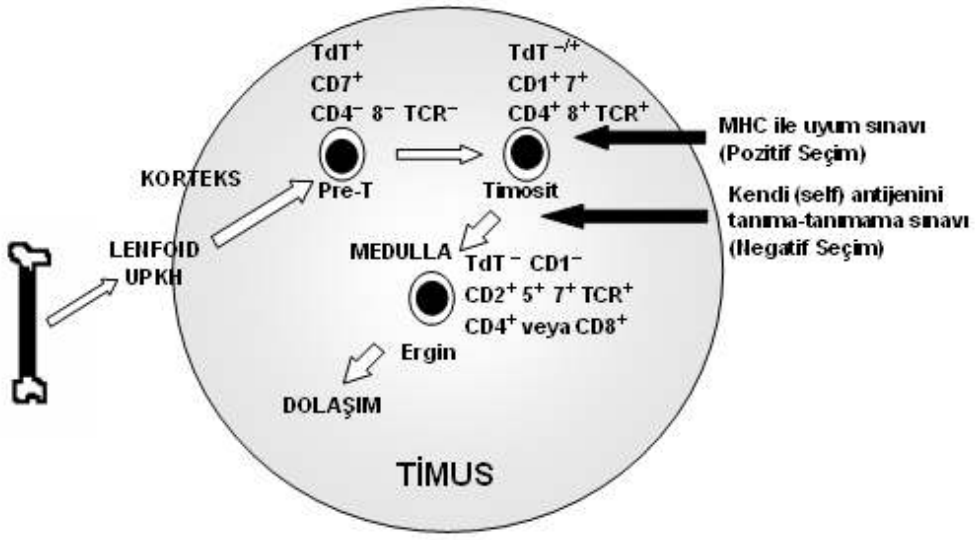
B LENFOSİT OLGUNLAŞMA SÜRECİ



TERMİNAL DEOKSİNÜKLEOTİDİL TRANSFERAZ (TdT)
• T lenfositlerin erginleşme sürecinde; kortikal timositlerin nükleuslarında yer alan bir **DNA polimeraz** enzimidir. Yeni sentezlenmekte olan **T hücre reseptör genlerinin düzenlenmesini sağlar.** • B lenfositlerin erginleşme sürecinde de **immünglobülin genlerini** düzenler. • Güncel tıpta; lösemilerin differansiyasyonunun belirlenmesinde, sınıflandırmada ve uygulanan tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır.

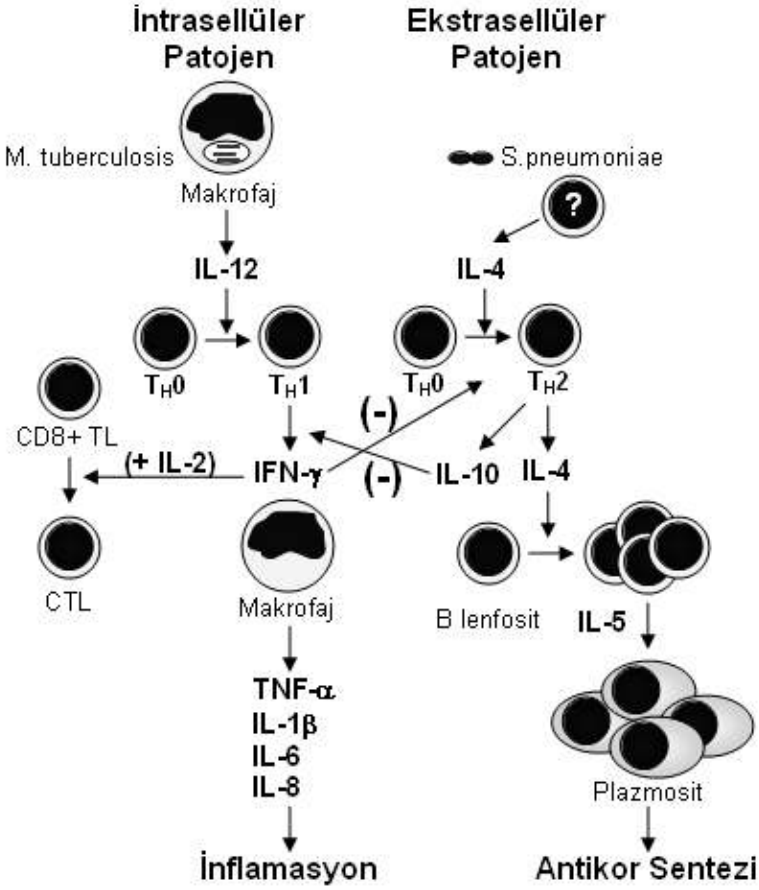
T LENFOSİT OLGUNLAŞMA SÜRECİ

T lenfositlerin timustaki olgunlaşmasında; timulin, timozin ve timopoietin gibi hormonlar etkilidir. Timus, **antikor sentezlenmeyen** tek lenfoid organdır.



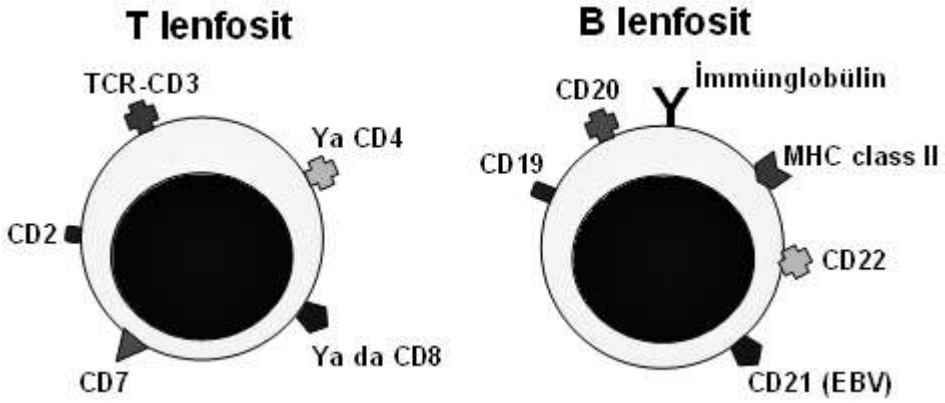
LENFOSİTLER

- **T lenfositler:** Helper (CD4+) ve sitotoksik T lenfosit (CD8+) alt grupları vardır.
  - **CD4+ T lenfositler:** Kendilerine sunulan antijenlerin türüne göre iki alt gruptan birine farklılaşırlar:

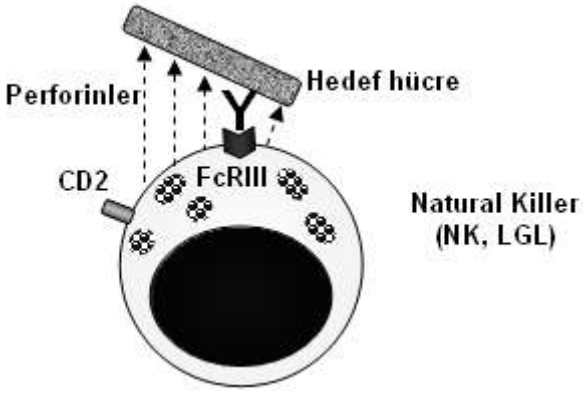


- **CD8+ T lenfositler:** Yabancı bir antijen sunmuş çekirdekli bir insan hücresinin öldürülmesi eylemini gerçekleştirirler. Bu olay; virüs ile infekte hücrelerin ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde ve ayrıca doku reddinde oldukça önemlidir. Bu etkinliklerin yerine getirilebilmesi için CD8+ T lenfositler, önce IL-2 ve IFN-γ ile sitotoksik (effektör, CTL) hale getirilirler.
  - **Perforinlerle** hedef hücre sitoplazmik membranında delikler açarak bütünlüğünü bozarlar.
  - **Granzimlerle** kaspaz yolunun aktivasyonuna ve apopitoza neden olurlar.
  - **Fas ligandları** (FasL, CD95L) ile hedef hücre yüzeyindeki Fas (CD95) moleküllerine bağlanırlar. Kaspaz yolunun aktivasyonu sonucunda apopitoz ile hücrelerin ölümüne neden olurlar.

- **B lenfositler:** Yüzeylerinde immünglobülinler bulunur. Bir B lenfosit yüzeyinde **IgD** bulunuyorsa, o B lenfosit plazmosite farklılaşmaya ve antikor salgılamaya hazırdır.



- **Doğal öldürücü (NK) hücreler:** Geniş sitoplazmalı, granüllü lenfositlerdir (LGL). Timusta olgunlaşma süreci yaşamazlar. Antijene spesifik değildirler. CD8+ T lenfositlerin aksine, öldürücülüklerinde bir aracı olarak MHC moleküllerini kullanmazlar. MHC moleküllerini, sadece hücre içinde patolojik bir süreç olup olmadığını anlamak için kullanırlar. Hücre öldürücülükleri iki şekildedir:
  - **Antikora bağımlı sitotoksisite (ADCC):** NK hücrelerin sahip olduğu CD16 molekülleri, immünglobülin G'lerin Fc'sine özel, fakat antijen spesifitesi olmayan reseptörlerdir (CD16, FcRγIII). Hedef hücre yüzeyinde **perforinlerini** kullanarak kalsiyuma bağımlı bir mekanizma ile (CTL gibi) kanallar açarlar, **granzim-B** aracılığı ile ve **Fas-FasL** etkileşimi sonucu, hedef hücreleri apopitoz eylemiyle öldürürler.

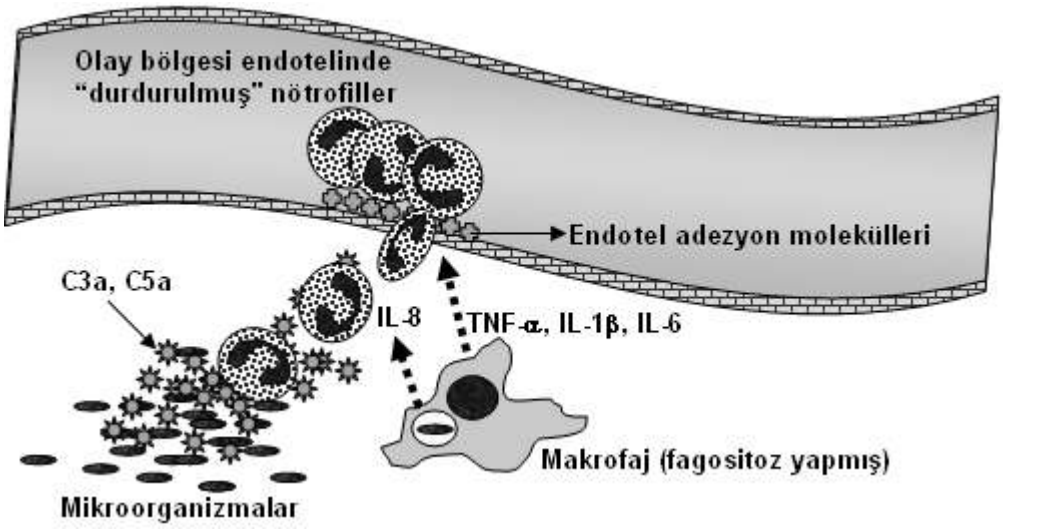


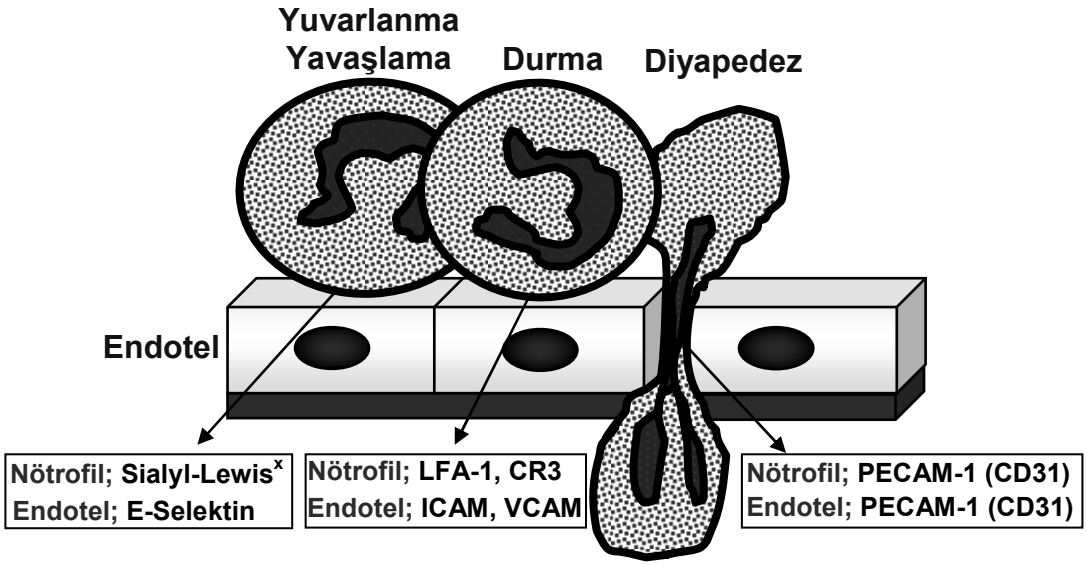
Antikora bağımlı sitotoksisite (ADCC) özelliği gösteren hücreler:
- Makrofaj → Ab Fc'si ile → Opsonizasyon
- Nötrofil → Makrofaj gibi
- Eozinofil → IgE Fc'si ile → Haşlama
- NK → Ab Fc'si ile → Perforin lizisi

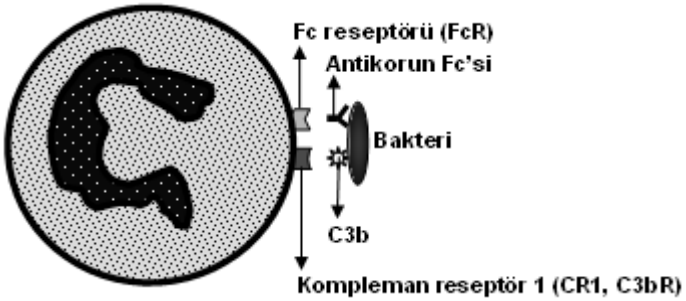
Delerek öldüren mekanizmalar:
- Doğal öldürücü hücreler → ADCC → Perforinleriyle delerler
- Sitotoksik (CD8+) T lenfositler → MHC class I → Perforinleriyle delerler
- Kompleman → C9 ile delerler

  - **Aracısız NK öldürücülüğü:** Doğal öldürücü hücreler, antikor kullanmaksızın da tümör hücrelerini öldürebilirler. Normal hücrelerde bulunmayan, sadece tümör hücrelerinin yüzeyinde yer alan patolojik **glikoproteinleri**, örneğin anormal **N-bağlı glikanları** tanırlar. Spesifik reseptörlerle (CD337 reseptörü) bu yapılara bağlanarak, sitotoksik aktiviteyle tümör hücrelerini öldürürler.

NÖTROFİLLER







- Fagozom ile lizozomun füzyonu sonucunda da aktive olan iki farklı mekanizma ile, mikroorganizmalar öldürülür.
  - **Oksidatif mekanizmalar:** Nötrofil zarında bulunan **NADPH oksidaz kompleksi** glukozu aerop yoldan metabolize etmeye başlar. Sonuçta süperoksid anyonları (O_2^-), H_2O_2 ve -OH radikalleri oluşur (oksidatif patlama). Nötrofillerin lizozomlarında bulunan lizozimler (miyeloperoksidaz, asit hidrolaz, muramidaz) fagozom içine boşaltılır. Fagolizozom gelişmiş olur. Fagolizozom sonucu içeri giren **miyeloperoksidaz**, H_2O_2 ve klorürleri oldukça toksik **hipohalidlere** (OCl^-) **ve hipokloritlere** (HOCl) dönüştürür. Fagozom içinde biriken süperoksid anyonları, hipohalidler ve H_2O_2, mikroorganizmaları öldürücü maddelerdir (**reaktif oksijen türleri**).

Miyeloperoksidaz

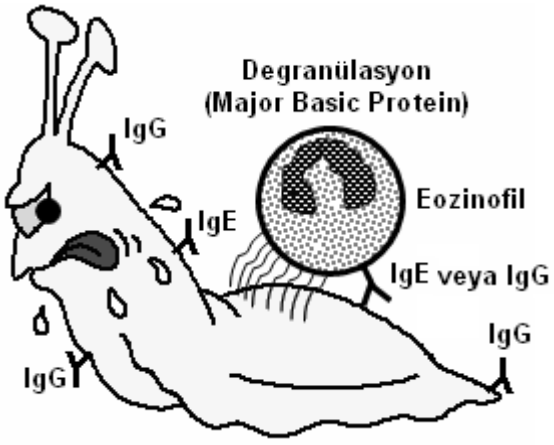
$$Cl^- + H_2O_2 \rightarrow OCl^- + H_2O$$

- **Non-oksidatif (enzimatik) mekanizma:** Pseudomonas aeruginosa ve anaerop bakterilerin öldürülmesine yönelik olarak geliştirilen diğer bir mekanizmadır. Nötrofillerin granüllerindeki; laktoferrin, defensinler, fagositin, lizozimler, askorbik asit, lökin, kollajenaz ve ayrıca katepsin, jelatinaz ve elastaz gibi proteazlar etkili olmaktadır.

Nötrofil Fonksiyon Bozuklukları

- **Kronik granülomatöz hastalık:**
  - NADPH oksidaz enzimi sentezinin genetik defektidir.
  - Süperoksid anyon oluşumu çok sınırlıdır.
  - **Ağır stafilokok,** Aspergillus, Nocardia ve Pseudomonas infeksiyonları gelişebilir.
  - **Nitroblue Tetrazolium Testi (NBT)** ile anlaşılır.
  - Hastalara profilaktik ko-trimoksazol kullanımı önerilebilir.
- **Chediak-Higashi Sendromu:**
  - Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. LYST geninin mutasyonuna bağlı olarak gelişir.
  - Nötrofiller, makrofajlar, NK hücreler, trombositler, melanositler ve Schwann hücreleri gibi çok çeşitli hücrelerde sitoplazmik granüllerin yapı ve fonksiyonları bozulmuştur.
  - Sitoplazmik granülleri birleşir; **dev granüller** oluşur $\rightarrow$ Fagozom-lizozom füzyonu gerçekleşemez.
  - Kemotaktik faktörlere yeterli yanıt verilemez.
  - Parsiyel okülo-kutanöz albinizm görülebilir.
  - Ko-trimoksazol profilaksisi ve kemik iliği transplantasyonu yararlı olabilir.

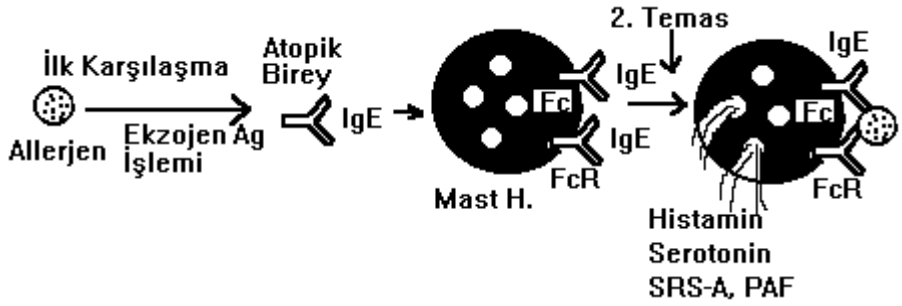
EOZİNOFİLLER



- Dokuya çok fazla histamin boşaltan mast hücrelerinin abartılı allerji veya anafilaksiye neden olmaması için eozinofillerde histaminaz enzimi bulunur.

BAZOFİLLER VE MAST HÜCRELERİ

- Yüzeylerinde IgE yapısındaki antikorlara özgül Fc reseptörleri vardır.



MAKROFAJLAR

- Yabancı antijenlerle sıklıkla karşılaşılan bölgelere yerleştirilmiş fagositik hücrelerdir. Bunlardan kan dolaşımında bulunanlara monosit, bunların üç gün kanda dolaştıktan sonra RES organ ve dokularına geçmesi ile oluşturulanlara ise sabit doku makrofajları denir (karaciğerdeki Kupffer hücreleri, akciğerdeki alveoler makrofajlar, seroza (periton) makrofajları, beyindeki mikroglial hücreler vb.).
- Kanda birkaç (2-3) gün kalabilen monositler dokuya geçtikten sonra aylarca, hatta **yıllarca** yaşayabilirler. Bakteri, virüs, mantar gibi vücuda giren yabancı maddeleri ilk karşılayan, gerekli arıtma işleminden sonra bunları antijenik determinantlarına kadar ayıran ve bu saf haldeki molekülleri diğer bağışık yanıt elemanlarına sunan (antijen sunan) hücrelerdir.
- Fagositoz yapabilen tek profesyonel APC grubu, makrofajlardır.
- Miyeloperoksidaz enzimi içermezler. Bu nedenle, nötrofillerin aksine, makrofaj fagositozu sonucunda hipohalid oluşumu söz konusu değildir. Dolayısıyla, makrofajların oksidatif mekanizmaları nötrofillerinki kadar dramatik değildir.
- Daha önce tanışmadıkları bir mikroorganizmaya karşı öldürücülük yeteneği bulunmayan monosit ve makrofajlar, antijen sunumu ile aktive hale gelmiş CD4+ T lenfositler ve NK hücrelerce salgılanan **IFN-γ ile bu antijenik yapıya karşı aktif hale getirilirler**.

ANTİJEN SUNAN HÜCRELER (APC)

1. **Profesyonel APC'ler:**
   a) Makrofajlar
   b) Epidermis (Langerhans) ve timusta yer alan **dendritik hücreler**

> **Interdigitating dendritik hücreler:** Primer immün yanıtta CD4+ T lenfositlere **en etkin** antijen sunumunu yapan APC'lerdir. Sunum yetenekleri monosit ve makrofajlardan 1000 kat daha fazladır. **CD4+ T lenfosit proliferasyonunu** da en çok uyaran APC'dirler.

   c) B lenfositler: B lenfositler hem protein hem de protein dışı moleküllere karşı antikor sentezi yapabilen hücrelerdir.
      - **Timusa bağımsız (Tind) antijenlere yanıt:** Protein yapısında olmayan, iri ve polimerik özellik gösteren moleküller, örneğin gram negatif bakteri hücre duvarı gibi **lipidli-polisakkaridli** (LPS) yapılar, bakteri kapsülü gibi **polisakkaridler** (ör. dekstran, yani poliglukoz), CD5 reseptörü taşıyan B lenfositlerin yüzeylerindeki IgM molekülleri tarafından tanınırlar. Bunlar tarafından tutulurlar. Bunlara, CD4+ T lenfosit dürtüsü olmaksızın, otomatik olarak IgM yanıtı verilir. CD40-CD40L

bağlanması gerçekleşmediğinden, verilen antikor yanıtı sadece ilk sentezlenen antikor (IgM) ile sınırlı kalır. Gelişen yanıt çoğu zaman poliklonal niteliklidir.

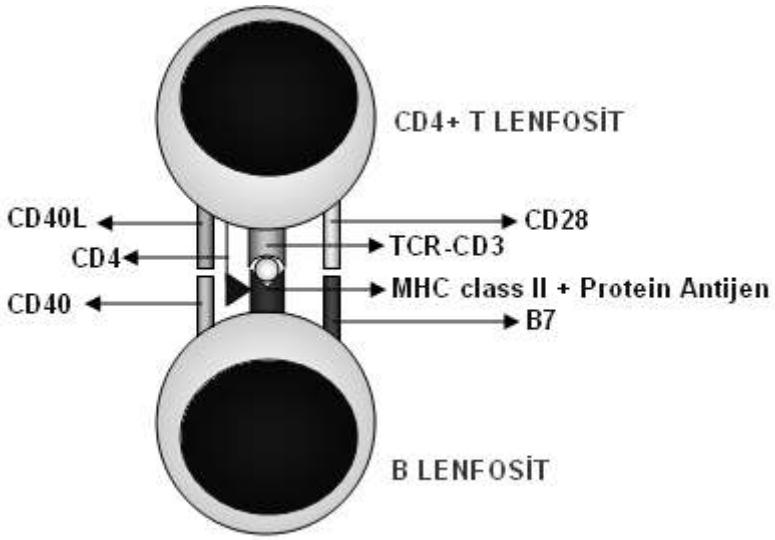
BİR OTOMATİK ANTİKOR: IgM
• IgM, antijen ile karşılaşmış olan B lenfositler tarafından, antijenin türüne (protein, polisakkarid ya da lipid) bağlı olmaksızın ve T lenfosit uyarmı gerekmeksizin otomatik olarak sentezlenen bir antikodur. • Diğer antikor izotiplerinin sentezi için CD4+ T lenfosit uyarımı şarttır.

❖ **Protein yapılı (timusa bağımlı, Tdep) antijenlere yanıt:** B lenfositler, protein yapılı antijenleri yüzeylerinde bulunan IgM ve IgD'lerle yakalarlar. İçlerine alırlar, işlemden geçirir ve sunarlar.

i. **MHC class II-antijen kompleksi ile TCR-CD3 kompleksinin etkileşimi:** Bu etkileşim sonucunda, CD4+ T lenfositlerden lenfokin (IL-2, IL-4, IL-5) sentezine başlanır. B lenfositlerin tümüyle aktive olabilmesi için bu etkileşim yeterli değildir.

ii. **B7-CD28 etkileşimi:** B lenfositlerdeki B7 ko-stimülatör proteinler ile T lenfositlerdeki CD28'in bağlanması sonucunda, T lenfositlerin IL-2 sentezi güçlü olarak uyarılmış olur.

iii. **CD40-CD40L etkileşimi:** B lenfosit yüzeyindeki CD40 moleküllerinin, CD4+ T lenfositlerin yüzeyindeki CD40 ligandlarına (CD40L) bağlanmasıdır. Bunun sonucunda ise diğer izotipler (IgG, IgA, IgE) için **class switching** mekanizması çalışmaya başlar. Dolayısıyla, gelişen immünite de belleğe dayalı olacaktır. Böylece güçlü bir IgG yanıtı sağlanır. Bu tür antijenlerle ikinci karşılaşma durumunda da güçlü ve uzun süreli IgG yanıtı (sekonder yanıt) elde edilir.



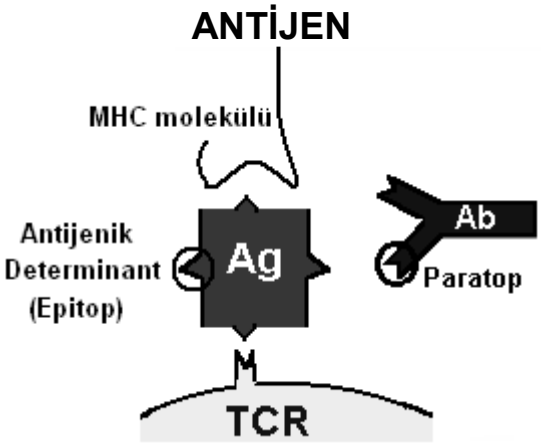
HİPER IGM SENDROMU
X'e bağlı geçen türünde, **CD4+ T lenfositlerde** CD40 ligand geninde mutasyon vardır. Bu nedenle bunlarda **CD40 ligandları gelişmez**. Antijen sunumu sırasında APC'lerin CD40'ları ile birleşme gerçekleşemez. Bu nedenle izotip dönüşümü (class switching) sağlanamaz. Antikor sentezi sadece IgM ile sınırlı kalır. Diğer izotipler sentezlenemediği için tekrarlı piyojen infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve

hematolojik patolojiler gelişir.

2. Fakültatif APC'ler:

a) Astrositler,
b) Endotel hücreleri,
c) Tiroid folliküler hücreleri,
d) Fibroblastlar.

Profesyonel APC'ler içinde **makrofajlar**, fakültatif APC'ler içinde ise **astrositler** fagositoz yapabilen hücrelerdir. B lenfostler yüzey antikorları ile, diğerleri ise taşıdıkları **tuzak yüzey reseptörleri** sayesinde (adeta bir kapan gibi) bunları endositoz veya **pinositoz ile** içlerine alırlar.



HAPTEN

Organizmaya girdiklerinde tek başına bağışık yanıt oluşturmayan, büyük bir taşıyıcı moleküle bağlandığında bağışık yanıt gelişimini uyaracak özellik kazanan maddelerdir → Bağı aşılar.

ADJUVANT MADDELER

Birlikte kullanıldığı antijenlere karşı gelişecek olan bağışık yanıtı kamçılayan ve daha uzun sürmesini sağlayan maddelerdir. Tıpta en çok kullanılanları; vitamin A, vitamin E, BCG, potasyum alüminyum sülfat, alüminyum sülfat, alüminyum hidroksit, lanolin, saponin, kalsiyum fosfat ve Freund adjuvantıdır.

ANTİJENLERİN ÖZELLİKLERİ

Bir madde;

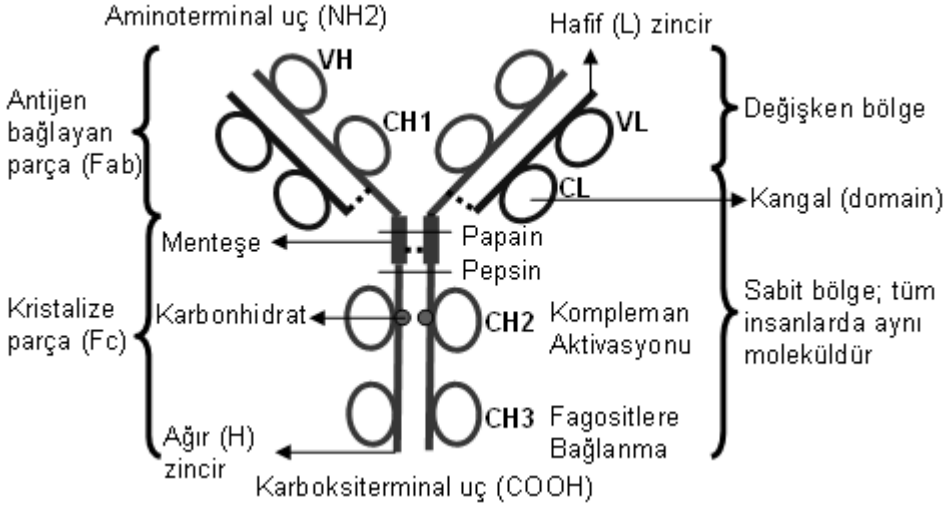
- moleküler ağırlığı >100.000 dalton (**büyük**) **ise**,
- ne kadar **yabancı ise**,
- yapısı ne kadar **karmaşıksa**,
- ne kadar geç metabolize oluyorsa, **az çözünür** veya **partikül ise**,
- ne kadar **sert ise**,
- yüzeye ne kadar yakın ve **ulaşılabilir ise** ve **protein** içeriği ne kadar **fazla ise**, o kadar **iyi** bir antijendir.

SÜPERANTİJEN

Makrofaj işlemi ve dolayısıyla MHC class II sunumu gerektirmeksizin makrofaj ve CD4+ T lenfositleri uyarabilme yeteneğindeki antijenlerdir → Sitokin salınımına neden olurlar. *Staphylococcus aureus*

ekzotoksinleri (**TSST-1, enterotoksinler, eksfoliatin**), Streptococcus pyogenes'in **eritrojenik (pirojenik) toksini**, Bacillus cereus **ısıya dirençli toksini** ve Clostridium perfringens **enterotoksini** bu özelliktedir.

ANTİKORLAR



- Ağır zincir (H), antikorların **izotipik farklılığını belirleyen** determinantıdır. Bir antikorun ne antikoru olduğunu (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE sınıfları; örneğin IgG1, 2, 3, 4 alt sınıfları) belirler.
- Antikorların ağır zinciri üzerinde **karbonhidrat** molekülleri bulunur. Dolayısıyla antikorlar, çıplak proteinler değildir; **glikoprotein** yapısındadır.
- Her bir immünglobülinde hafif (L) zincirin iki izotipi vardır; kappa (κ), lambda (λ).
- İmmünglobülinlerin L ve H zincirlerinin antijen ile birleşen kısımları VL ve VH kangallarıdır. Bu kangalların herbirinde ana çatıya eklenmiş, üç parçadan oluşan **çok değişken bölgeler** (hypervariable region, **HVR**) bulunur. HVR, antijene özgül olarak bağlanmadan sorumlu bölgedir; o immünglobülinin **spesifik antijen seçiciliğini** belirler. Aynı zamanda antikorların antijenidir.
- IgM hariç diğerlerinde ağır zincirde, CH1 ve CH2 arasında, "Y" yapısının esnemesini sağlayan ek bir bölge vardır (**menteşe**, hinge).

İMMÜNGLOBÜLİNLERİN BAZI ÖZELLİKLERİ-1								
Fonksiyon	**IgG_1**	**IgG_2**	**IgG_3**	**IgG_4**	**IgM**	**IgA**	**IgD**	**IgE**
Klasik kompleman akt *	++	+	+++	-	+++	-	-	-
Plasentaya geçiş (Fc ile)	+	+	+	+	-	-	-	-
Protein-A'ya bağlanma **	+++	+++	-	+++	-	-	-	-
Yarı ömür (gün)	21	20	7	21	10	6	3	2

İMMÜNGLOBÜLİNLERİN BAZI ÖZELLİKLERİ-2				
Ig	**Serumda (%)**	**Ağır Zincir**	**MA (kD)**	**Özellik**
G	75	γ	150	Plasentadan geçer
A	15	α	160	Antiviral etkinlik

M	10	μ	900	Antibakteriyel
D	< 1	δ	180	B lenfosit farklılaşması
E	Eser	ε	200	Reagenik

ANTİKORLARIN FONKSİYONLARI

- **Nötralizasyon:**
  - Virüsler
  - Toksinler
- **Opsonizasyon için birinci çatalın oluşturulması**
- **Kompleman aktivasyonu:**
  - Sitoliz
  - Opsonizasyon için ikinci çatalın oluşturulması
  - Kemoatraktan/anafilooksik etki
  - İmmün komplekslerin temizlenmesi

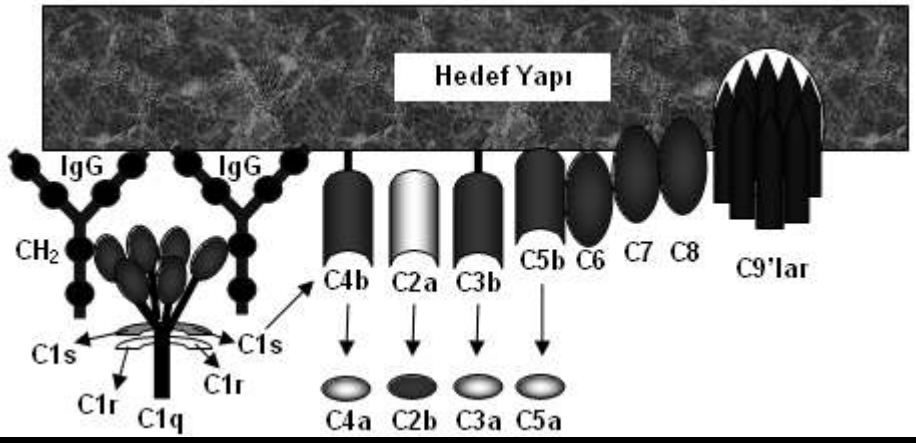
KOMPLEMAN SİSTEMİ

Fötusta en erken (2. aydan itibaren) oluşan doğal immünite sistemidir. Ana amaçları şunlardır:

1. Bağlandığı hücre veya bakteride delikler oluşturmak ve ozmotik lizise yol açmak (**lizis**),
2. Bazı komponentleri (3a ve 5a) ile lökositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlama etkisi (**kemotaktik, anafilatoksik etki**),
3. Antikorların da yardımı ile hedefin kolayca fagosite edilmelerini sağlamak (**opsonizasyon**),
4. Yanlışlıkla gelişmiş ve serbest kalmaları halinde doku hasarına yol açabilecek olan **immün komplekslerin temizlenmesi**.

Normalde serumdaki inaktif bir kompleman komponenti, kompleks halde bulunan bir önceki kompleman komponentlerinin tümü ile aktive edilir. Kompleman komponentleri birer **proenzimdir, zimojendir**. **Serumda** en çok bulunan komponent C3, **komplekste** en çok bulunan komponent **C9**, en büyük moleküllü kompleman komponenti ise C1q'dur.

KLASİK YOLDAN KOMPLEMAN AKTİVASYONU



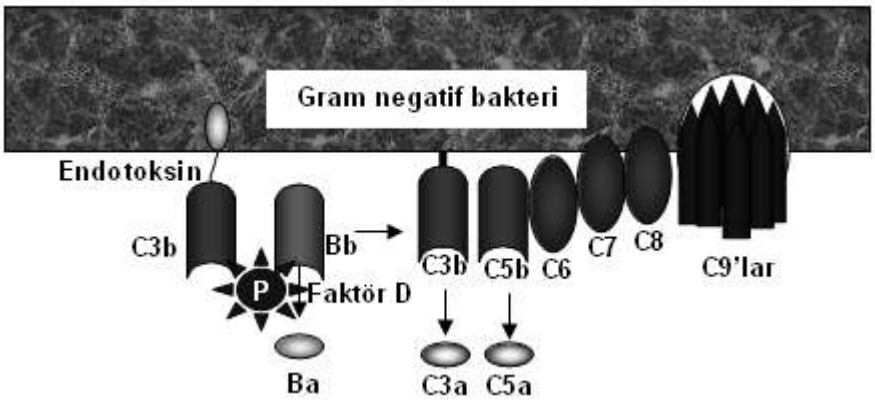
LEKTİN YOLUNDAN KOMPLEMAN AKTİVASYONU

Klasik aktivasyona benzeyen diğer bir kompleman aktivasyonu da **lektin yoludur**. **Mannan bağlayıcı lektinler** (MBL; mannoz bağlayıcı protein) normalde serumda bulunan protein yapılı maddelerdir. Birçok bakteri ve mantarın yüzeyinde bulunan mannoz polimerlerini (mannanları) tanıyarak bunlara bağlanırlar, opsonizasyonunu kolaylaştırırlar ve C4'ü ve C2'yi aktive ederler. Bundan sonraki yol da klasik aktivasyon kurallarına uygun olarak sürdürülür. Bu yol, özellikle infeksiyonların **hiperakut döneminde** önemlidir.

MBL = Klasik yoldaki C1qrs

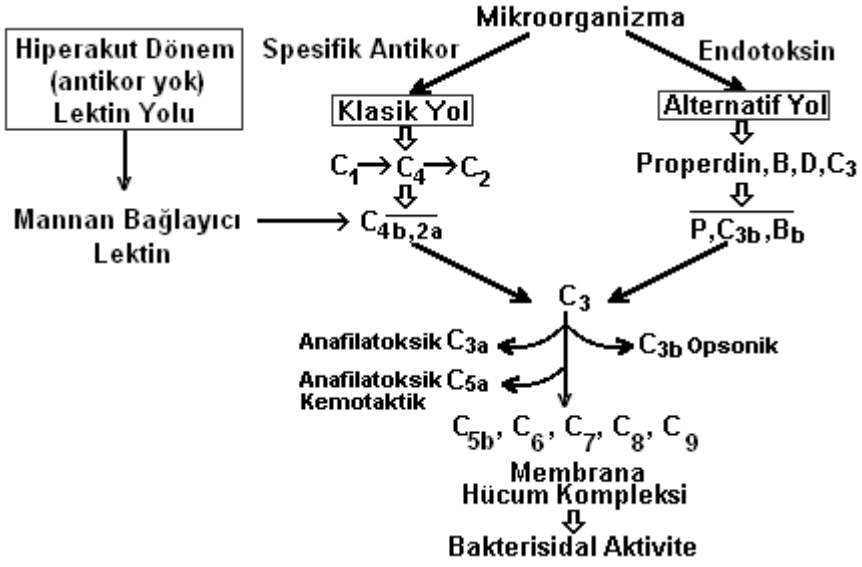
ALTERNATİF YOLDAN KOMPLEMAN AKTİVASYONU

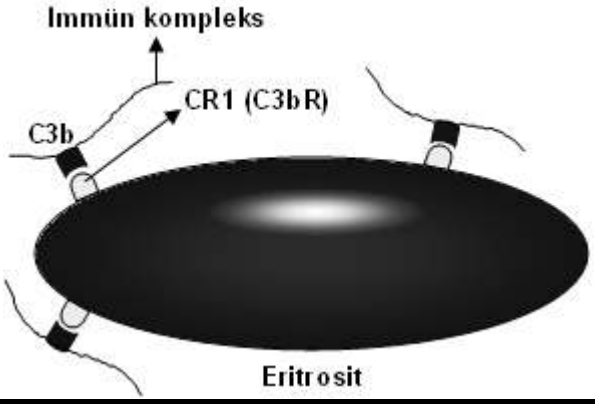
Bir mikroorganizma ile **ilk kez karşılaşılan**, antikor sentezinin ve bu sayede yürütülen klasik aktivasyonun henüz yapılamadığı hiperakut dönemde **alternatif yoldan aktivasyon** oldukça önemli bir avantaj sağlar.



KOMPLEMAN AKTİVATÖRLERİ

- Klasik yolda:
  - **C3 konvertaz:** C4b2a
  - **C5 konvertaz:** C4b2a3b
- Alternatif yolda:
  - **C3 konvertaz:** C3bBbP
  - **C5 konvertaz: C3bBbP3b**





KOMPLEMAN DEFEKTLERİ

- **İmmünkompleks … Ag+Ab**
  - Klasik yol çalışır → C3b oluşur
  - Kusurlu → C3b yok → O.İ.H.
- **İnfeksiyon hiperakut dönemi:**
  - Ab yok → Klasik yol yok
  - Alternatif yol/Lektin yolu önemli
  - Kusurlu → Kapsüllü bakteri infeksiyonu

KOMPLEMAN YETMEZLİKLERİNDE GÖRÜLEN HASTALIKLAR

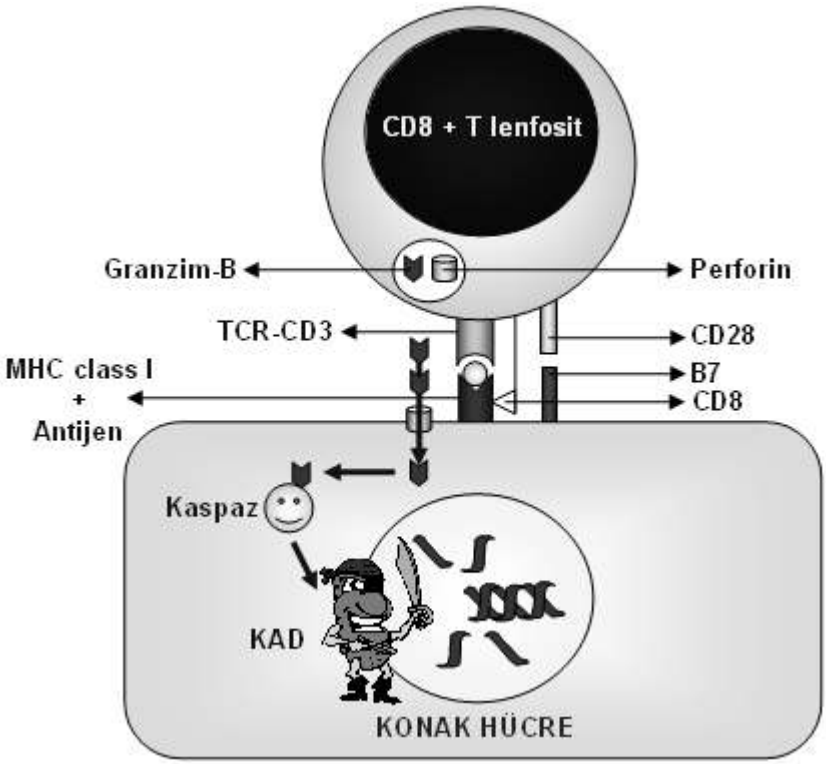
Defekt	Hastalık	Defekt	Hastalık
C1q, r, s	SLE, glomerülonefrit, vaskülit	C3	Tekrarlı piyojenik infeksiyonlar
C1 inhibitörü	Anjiyoödem	C5-9	Tekrarlı Neisseria infeksiyonları
C2	SLE, glomerülonefrit, vaskülit	Properdin, D faktör	Tekrarlı Neisseria infeksiyonları
C4	SLE, glomerülonefrit, vaskülit	C9	Asemptomatik

MHC MOLEKÜLLERİ

- **MHC class I:**
  - Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur
  - Kendi Ag → Ben sağlıklıyım
  - Yabancı Ag → CD8+ TL (Beni öldür!)
- **MHC class II:**
  - APC granüülü endoplazmik retikulumunda
  - Yabancı Ag → CD4+ TL (İyi yönet!)

ANTİJENLERE BAĞIŞIK YANIT GELİŞİMİ

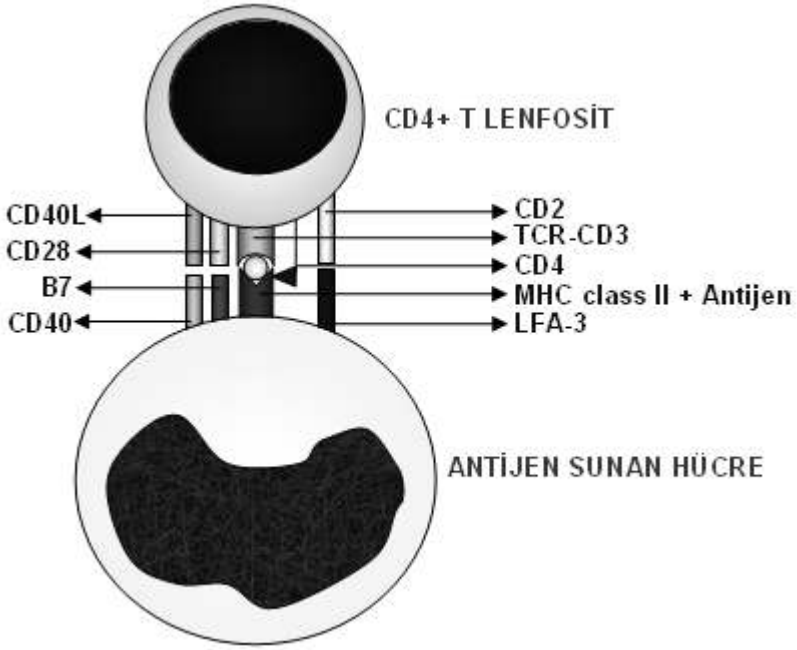
ENDOJEN ANTİJEN SUNUMU VE BAĞIŞIK YANIT



CD8+ T LENFOSİT VE HEDEF HÜCRE BAĞLANMASINDAKİ ADEZYON MOLEKÜLLERİ				
	Karşılıklı Etkileşen Adezyon Molekülleri			
Hedef hücre	ICAM-1	MHC class I	LFA-3	B7-1/B7-2
CD8+ T lenfosit	LFA-1	TCR, CD8	CD2	CD28

Hücre içine sinyal iletimini, TCR ile kompleks halde bulunan CD3 molekülleri yapar. Sinyali alan bir CTL, kalsiyuma bağımlı bir mekanizma ile konak hücre sitoplazmik membranına perforin proteinlerini gönderir. Membranda kanallar açarlar. CTL'lerde bulunan serin esteraz (**granzim-B**) enzimleri, bu perforin kanallarından içeri girerler. Granzim-B, bir sistein proteaz olan **kaspazı**, o da **kaspazla aktiflenen DNaz'ı (KAD)** uyarır. KAD, hücre DNA'sını parçalara ayırmaya başlar. Hücre apopitoz ile ölür. Böylece, konak hücre içinde gelişmekte olan patolojik süreç de henüz olgunlaşamadan sonlandırılmış olur. CD8+ T lenfositler konak hücreden ayrılırlar.

EKZOJEN ANTİJEN SUNUMU VE BAĞIŞIK YANIT



CD4+ T LENFOSİT VE APC BAĞLANMASINDA ROL ALAN ADEZYON MOLEKÜLLERİ					
	Karşılıklı Etkileşen Adezyon Molekülleri				
Antijen sunan hücre	ICAM-1	MHC class II	LFA-3	CD40	B7-1/B7-2
CD4+ T lenfosit	LFA-1	TCR, CD4	CD2	CD40L	CD28

BÖLÜM-IV: MİKOLOJİ

MANTARLARIN HÜCRE YAPISI

Mantarlar, klorofil içermeyen, fotosentetik olmayan ökaryotik canlılardır. Sitoplazmik zarlarında, memelilerdeki kolesterolün aksine, **ergosterol** içerirler.

ERGOSTEROL SENTEZİ VE İNHİBİSYONU
AZOLLER **~~14α-demetilaz~~** Lanosterol → Ergosterol

Diğer ökaryotik canlılardan farklı olarak **sert bir hücre duvarı** bulundururlar. Bakterilerin aksine hücre duvarlarında peptidoglikan bulunmaz.

MANTAR HÜCRE DUVARININ İÇERİĞİ
Mantar hücre duvarı şu maddelerden bir ya da birkaçından oluşur: • **Kitin:** Ardışık dizilmiş NAGA • **Mannan:** Mannoz polimeri • **Glukan:** D-glukoz monomerleri • **Sellüloz:** Beta glukoz

AFLATOKSİN
Aspergillus flavus → **Aflatoksin** → Karaciğerde **epokside** metabolize edilir → Hepatositte p53 gen mutasyonu → Karaciğer kanseri

MANTAR SPORLARI

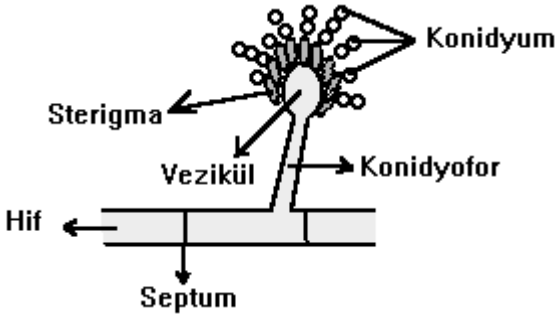
- **Seksüel sporlar:** Zigospor, askospor (askus=kese), bazidyospor, oospor.
- **Aseksüel sporlar:**
  - **Konidyum:** Blastokonidyum, artrokonidyum, klamidokonidyum, makro ve mikrokonidyum.
  - **Sporanjiyospor:** Zygomycetes sınıfındaki küf mantarları

İnsanda hastalık yapan mantarlar insan dokusundayken **aseksüel** ürerler.

MANTARLARIN MORFOLOJİK GRUPLANDIRMASI

1. **Küf:** Monofaziktirler; doğada da küf, insanda da küftürler. Çok hücreli ipciklerden (**hif**) oluşurlar. Aspergillus türlerinde hifler septumlarla hücrelere bölünmüştür. Septumlarda sitoplazmik geçişe izin veren porlar bulunur. Diğer küflerden Zygomycetes türlerinde ise hiflerde septa bulunmaz.

İKİ MEŞHUR KÜF
• 45^0 dikotom (ikiye) dallanan septalı hifler → Aspergillus • 90^0 dallanan septasız hifler → Zigomiçetler



1. **Maya: Tek** hücreli, 3-15 μm çaplı, yuvarlak veya oval mantarlardır. Doğada da insanda da maya formunda bulunurlar. Bu özelliği taşıyan tek mantar Cryptococcus neoformans'tır. Tomurcuklanarak, mitoz ile, **blastokonidya** şeklinde ürerler.

2. **Difazik (dimorfik) mantarlar:** Yaşamları boyunca, çoğunlukla ortam ısısına bağlı olmak üzere **(termal dimorfizm)** her iki şekilde de bulunabilmektedirler. Doğada (saprofitken) küf, organizmada (parazitken) maya formunu alırlar. Bunlar, miçelyal formların (infektif form) inhale edilmesi ile insanlara bulaşır. İnvazif formlar ise maya formları olup, ilkin normal immüniteli de olsalar insanlarda aşikar hastalık tablolarına yol açarlar. Blastomyces ve Histoplasma türleri gibi çoğu sistemik mikoz etkenleri böyledir ve **primer patojenler** olarak anılırlar.

MANTARLAR
• Doğada küf, insanda küf → Küf → Aspergillus, zigomiçetler • Doğada maya, insanda maya → Kriptokok • Doğada küf, insanda maya → Difazik → Histoplasma, Spotothrix vb.

MANTAR HASTALIKLARI

YÜZEYEL VE KUTANÖZ MİKOZLAR, SORUMLU ETKENLER

YÜZEYEL MİKOZLAR

PITYRIASIS VERSICOLOR

- Etken, lipofilik bir mantar olan ve normalde cildin yağ bezleri çevresinde kommensal olarak yaşayan **Malassezia furfur**'dur.
- Üremek için yağ asitlerine gereksinirler → Ciltteki sebumdan zengin bölgelerde seboreik hiperkeratoz.
- Lipidden zengin **parenteral nütrisyon** uygulananlarda ise kateter kaynaklı invazif hastalıklar.

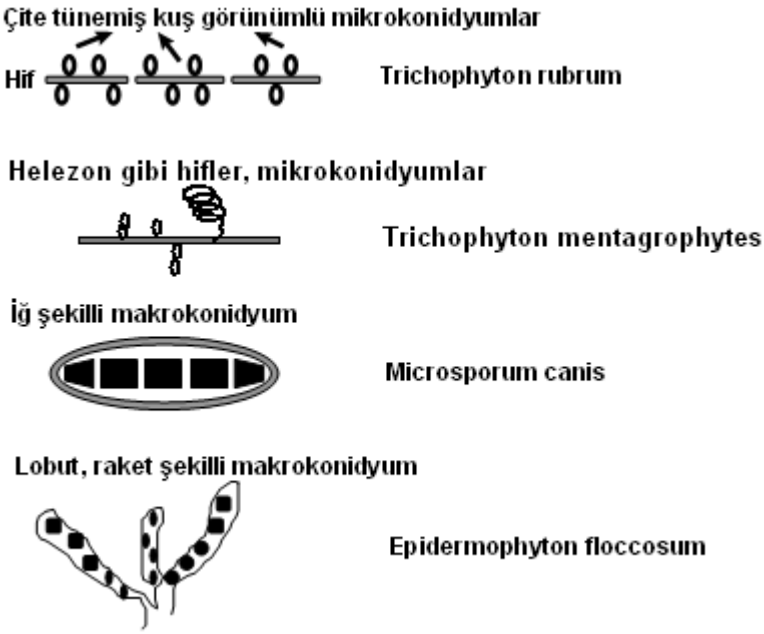
PIEDRA

- Siyah piedra
- Beyaz piedra

KUTANÖZ MİKOZLAR

DERMATOFİT MANTARLAR

- **Trichophyton:** Genelde mikrokonidyum yaparlar. Hem saç hem cilt hem de tırnağı infekte ederler.
- **Microsporum:** Çoğunlukla makrokonidyumlar yaparlar. Saçı ve deriyi tutarlar, **asla tırnağı etkilemezler**.
- **Epidermophyton:** Mikrokonidyumu bulunmaz. Cildi ve tırnakları tutar, **saç infeksiyonuna yol açmaz**.



DERMATOFİTOZ

Bulaşta dermatofit hiflerindeki **artrosporlar** rol oynar. Tipik dermatofitoz lezyonlarına **tinea** adı verilir. Anüler, pullanmış, kaşıntılı, ciltten kabarık ve hızla yayılan lezyonlardır. Lezyonun ortasında çok az inflamasyon vardır, dış sınırı ise kırmızı renktedir. Zoofilik dermatofitlerle gelişenler **daha çok inflamasyonla** ve hatta püstüllerle (**kerion**) seyreder. Antropofilik dermatofitlerle gelişenler ise kronikleşmeye daha meyillidir.

DERMATOFİTOZLAR VE SORUMLU DERMATOFİT TÜRLERİ

• **Tinea capitis:**
  ➢ Ekzotrikoz: M.canis
  ➢ Endotrikoz: T.tonsurens
  ➢ Favus: T.shoenleinii
• **Tinea barbae:** T.verrucosum
• **Kerion celsi:** T.verrucosum
• **Tinea inguinalis:** E.floccosum
• **Diğerleri:** En sık tinea pedis (T.rubrum)

Klinik özellikler:

1. **Tinea capitis:** Çocukluk çağı hastalığıdır ve bu dönemde de görülen en sık dermatofitozdur.
   - Saç gövdesinin dışını manşon şeklinde sararak infekte eden Microsporum canis ve Trichophyton verrucosum, ektotriks infeksiyona yol açar. Saçlar, cildin birkaç mm üstünden kırılır.
   - Saç kökü ve içinin infeksiyonuna endotriks infeksiyon denir. Çocuklarda en sık etken Trichophyton tonsurans'tır. Saç, ciltten çıkış yerinde kırılır.

- Trichophyton schoenleinii, saçı medullasına kadar invaze eder. Saç içinde tüneller oluşturur. Bölgesel ve kalıcı kelliğe yol açar. **Saçlı deride inflamasyon ve pis kokulu kabuklanma (skutula) görülür**. Oluşan tabloya favus denir.

Özellikle ektotriks infeksiyonlarda olay eskidikçe lezyon piyojen karakter kazanır. Buna **kerion celsi** denir. Keriona yol açan en sık etken **Trichophyton verrucosum**'dur.

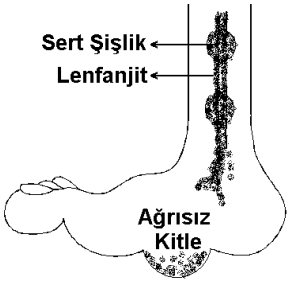
2. **Tinea barbae:** Hayvancılıkla uğraşanların hastalığıdır. **Trichophyton verrucosum** en sık etkendir.
3. **Tinea corporis:** Çocuklarda sık görülür. En sık etkenler Trichophyton rubrum ve Microsporum canis'dir.
4. **Tinea inguinalis (cruris):** Kasıkların kaşıntılı dermatofitozudur. Etkenleri Epidermophyton floccosum veya Trichophyton rubrum'dur.
5. **Tinea pedis (atlet ayağı):** Karşılaşılan **en sık dermatofitozdur**. Tinea pedis'li bazı hastalarda; tinea bölgesi dışında, genellikle el parmaklarında dermatofitid veya kısaca **id reaksiyonu** adı verilen bir tablo tanımlanmıştır. Mantar antijenlerine karşı gelişen geç tipte bir hipersensitivite (akut veziküler ekzema) reaksiyonudur. Tinea pedis tedavi edilince kendiliğinden iyileşir.
6. **Tinea manuum:** Ellerin fungal bir infeksiyonudur. Sorumlu etken sıklıkla Trichophyton rubrum'dur.
7. **Tinea unguium:** Dermatofit nedenli bir tür onikomikozdur. En sık etkenler (sırası ile); Trichophyton rubrum ve Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale'dir.
8. **Derin dermatofitozlar:** Çok nadirdir.

- **Wood's light:**
  - Microsporum **türleri:** Parlak yeşil floresan verirler.
  - **Trichophyton türleri:** Trichophyton schoenleinii donuk yeşil renkte floresan verir. Diğer Trichophyton türleri floresan vermezler.

SUBKUTANÖZ MİKOZLAR VE SORUMLU ETKENLER

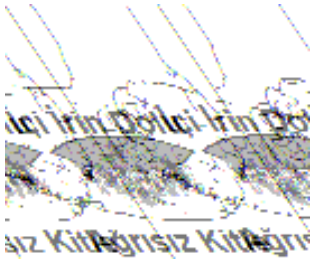
SPOROTRİKOZ

Sporothrix schenckii dimorfik bitki mantarları tarafından oluşturulur. Lenfo-kutanöz sporotrikoz **oral KI ile tedavi edilir**.



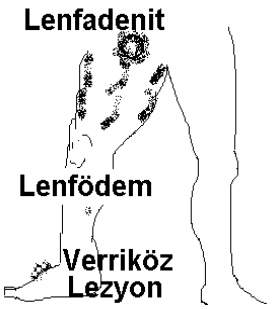
MADUROMİKOZ (MİÇETOM - MADURA AYAĞI)

1. **Gerçek mantarlar:** Miçetomların yarısını oluştururlar. Mantarlar nedeniyle gelişen miçetomlara **ömiçetom** adı verilir.
   - **Madurella mycetomatis (en sık mantar)**
   - Aspergillus flavus ve Aspergillus nidulans
   - Diğer bazı mantarlar (Acremonium, Fusarium türleri)
2. **Bakteriler:** Nocardia türleri ve diğer aerop Actinomycetes türleri, başlıca bakteriyel miçetom etkenleridir. Actinomycetes nedenli miçetomlara **aktinomiçetom** denir.
   - **Nocardia brasiliensis (en sık miçetom etkeni)**
   - Nocardia asteroides



Tedavide **cerrahi eksizyon**, çoğu zaman radikal bir temizleme sağlayamaz, nüks sıktır. Bu nedenle tedavide medikal yaklaşım da şarttır. Mantar nedenlilerde en az 10 ay süreyle **ketokonazol** kullanılır.

KROMOMİKOZ (KROMOBLASTOMİKOZ)



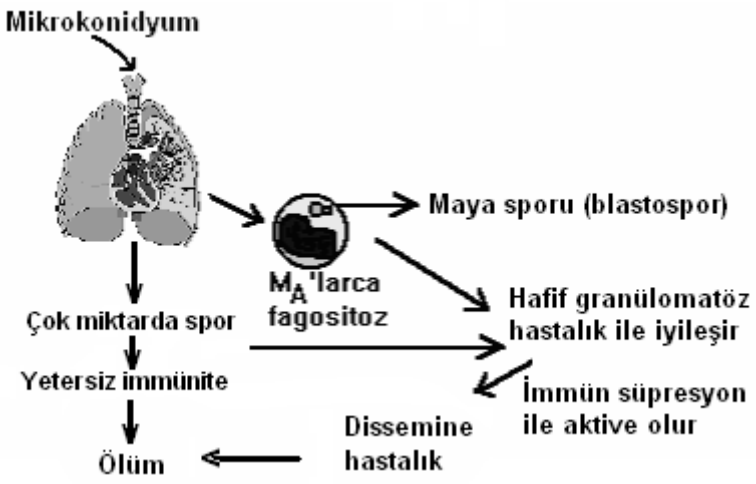
Lezyonlar; tipik olarak **verriköz**, sklerotik ve hiperplazik cilt değişiklikleri şeklinde görülen **keratolitik apselerden** ibarettir. En sık etken **Fonsecaea pedrosoi**'dir. Lenfatik yayılımla daha uzak bölgelere ulaşabildiği gibi, **lenfadenit** nedeni ile tıkanma sonucu bölgede lenfödem, hatta **elefantiyaz** gelişimine de yol açabilir.
Lezyonlardan alınan kazıntıda tipik kahverengi hiflerin ve birleşik halde duran, bölünmemiş mantar hücresi kümelerinin (**sklerotik cisimler**) görülmesi veya kültür ile tanıya varılabilir. Tedavide bir yıl süreyle **itrokonazol** kullanılır.

SİSTEMİK VE FIRSATÇI MİKOZLAR ARASINDAKİ FARKLAR

- **Derin/Sistemik Mikoz:**
  - Primer fungal patojenler
  - Florada yok, termal dimorfizm
  - Normal birey → Asemptomatik → İmmüniteyi bozar → Hastalık
- **Fırsatçı Mikoz:**
  - Fırsatçı fungal patojenler
  - Florada bulunabilir
  - Sadece immünite defekti olunca → Hastalık

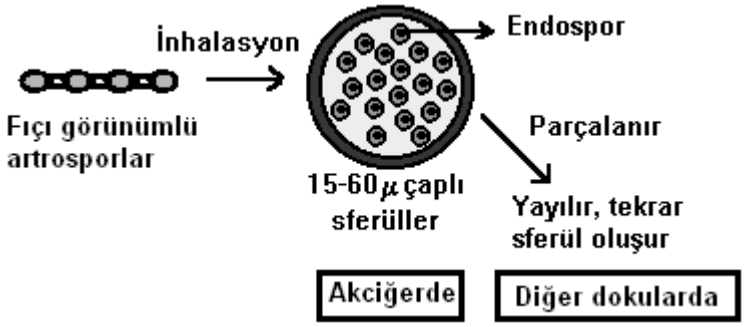
SİSTEMİK MİKOZLAR VE SORUMLU ETKENLER

HISTOPLASMA CAPSULATUM-HİSTOPLAZMOZ (TÜBERKÜLOZ!)



1. **Asemptomatik infeksiyon:** Sadece akciğer filminde belirlenir.
2. **Primer akut akciğer hastalığı:** Grip gibi tablo, hiler LAP, akciğer infiltrasyonu ile erişkinlerin primer tüberkülozuna (Ghon kompleksine) benzer.
3. **Kronik kaviter hastalık:** Öksürük, pürülan balgam, hemoptizi, dispne; apekste kavite, akciğer infiltrasyonu görülür. Reaktivasyon sonucu gelişen apikal akciğer tüberkülozuna benzer.
4. **Progressif dissemine hastalık:** İmmünitesi defektif veya bir nedenle baskılanmış hastalarda septik ateş, özellikle **AIDS** olgularında **dil ve farinkste ülserler**, hepatosplenomegali, LAP gelişir, fatal seyreder. Miliyer tüberküloza benzetilebilir.

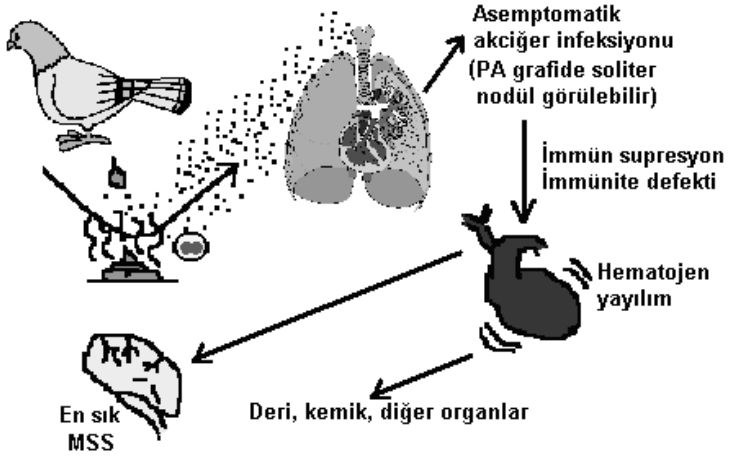
COCCIDIOIDES IMMITIS-KOKSİDİOİDOMİKOZ



FIRSATÇI MİKOZ ETKENLERİ

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS-KRİPTOKOKKOZ

- Tomurcuklanarak çoğalabilen, sistemik mikoz etkenlerinin aksine **dimorfik olmayan**, sadece maya fazı bulunan bir mantardır.
- 37°C ısıda üreyebilmeleri ve **fenol oksidaz** enzimi sentezinin gösterilmesi ile patojen olmayan **kriptokoklardan** ayırt edilebilirler.
- **Fenol oksidaz:**
  - Kriptokokun membrana bağlı bir enzimidir.
  - Hücre duvarı için melanin üretimi → Hücre duvarını güçlendirir, negatif yükü artırır.
- Geniş kapsül içinde tomurcuklanmış olarak, ikili halde görülürler. Kapsül, asidik mukopolisakkarid (glukronoksilo-mannan) yapıdadır. Kapsülün patojenite ile yakından ilgisi vardır.



- Normal immüniteli bireylerde asemptomatiktir.
- İmmün defektif olgularda, özellikle T lenfosit işlev bozukluklarında disseminasyon gelişir. En sık yayılım bölgesi **merkez sinir sistemidir**. AIDS olgularında %10-30 oranında kriptokokkoz görülür. Olguların çok büyük çoğunluğunda merkez sinir sistemi infeksiyonu (**meningoensefalit**) vardır.
- Tanı antijen saptanması ile konur. Mantarın kapsüler antijeni BOS ve serum gibi klinik örneklerde lateks aglütinasyonu ile aranabilir. Ayrıca BOS'un **çini mürekkebi** ile negatif boyaması ile de geniş kapsül ve blastokonidya görülebilir. Bunun dışında **üreaz testi** ve **nitrat redüksiyon testi** ile de tanıya varılabilir.
- Kriptokokkoz, amfoterisin-B ve 5-flusitozin kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Güvenilir ve çok az yan etkili diğer bir tedavi seçeneği, **flukonazoldür**.

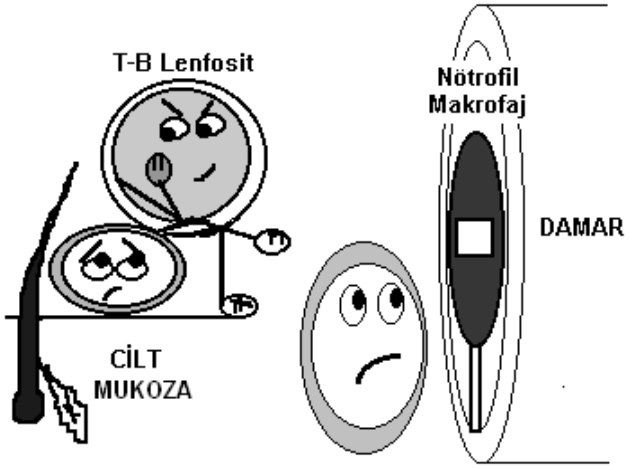
CANDIDA ALBICANS, DIĞER CANDIDA TÜRLERİ-KANDİDOZLAR

Etken: Mayamsı, oval, tomurcuklanan mantarlardır. Patojen türler **asid proteinaz ve fosfolipaz** enzimlerini salgılarlar. Bu enzimlerin virülans (doku invazyonu) ile yakından ilgili olduğu düşünülmektedir.

KANDİDALARIN ÜREME ÖZELLİKLERİ
• Saprofit … Blastospor
• Doku invazyonu (patojen) … Psödohif
• İnsan serumunda üreme … Gerçek hif (germ tüp) (Candida albicans)
• Mısır unu agarda üreme … Küresel klamidospor (Candida albicans)

Candida dubliniensis, germ tüp pozitifliği ve mısırunu agarda bol miktarda klamidospor oluşturabilme özelliği nedeniyle, Candida albicans'ın diğer türlerden ayrımında sorun yaratır. Ancak, Candida albicans'ın aksine **45^0C ısıda üreyemez**.

KANDİDALARIN PATOJENİTE ÖZELLİKLERİ
• Dokulara yapışabilme
• Maya-hif dimorfizm yeteneği
• Hücre yüzeyinin hidrofobi özelliğine sahip olması
• Proteinaz sekresyonu
• Hızlı fenotipik değişim yapabilme



Klinik özellikler: Fırsatçı mantar infeksiyonlara yol açan en sık etkenidir.

- **Oral kandidoz (pamukçuk, thrush):** HIV infeksiyonlu hastalarda (klinik kategori B), yenidoğanlarda.
- **Kronik mukokutanöz kandidoz:** Kalıcı hücresel immünite defekti olan şahıslarda lokal (tırnak, vajina gibi) bir yerleşimin yayılması sonucunda **kronik mukokütanöz kandidoz** gelişir.
- **Kandidemi, sistemik kandidoz, endokardit:** Uzun süre uygulanmış olan **IV** ve **üriner kateterizasyon**, IV ilaç bağımlılığı ve hiperalimentasyon uygulamaları gibi kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında gelişir. Ancak, bu olgularda bir de kronik granülomatöz hastalık gibi bir fagosit fonksiyon bozukluğu, uzun süreli kostikosteroid veya immünsüpressif tedavi kullanımı ve hematolojik maligniteler söz konusu ise, yüksek mortaliteli sistemik kandidoz (**Candida sepsisi**) ve multifokal nodüler veya apse formunda organ kandidozları gelişebilmektedir. Büyük vejetasyonlar ve yüksek mortalite riski ile bilinen Candida endokarditlerinde en sık etken Candida albicans'tır.

ALBICANS DIŞI CANDIDA ENDOKARDİTLERİ
• Lösemili hastalarda … **Candida tropicalis** • Kemik iliği transplant alıcısı: ➢ **Candida krusei** ➢ **Candida lusitaniae** • İntravenöz ilaç bağımlısı … **Candida parapsilosis** • Protez kapak endokarditleri … **Candida parapsilosis**

- **Hastane infeksiyonları:** Candida albicans dışındaki en sık etken **Candida tropicalis**'tir.
- **Vulvovajinit:** Trichomonas vajinitlerinden daha sık görülür. En sık fungal etken, Candida albicans'tır (%85-90). Candida glabrata ikinci sıradadır. Vajinal kandidozda kaşıntı (en sık semptom) ve çoğunlukla yoğun, beyaz, peynirsi akıntı, vajinal ağrı ve yanma, disparoni ve eksternal dizüriden oluşan klinik tablo, menstruasyon döneminden bir hafta önce başlar. Vajinal kandidozda vajinal pH değişmez.

Tanı: İnvazif infeksiyonların tanısında, klinik materyalde (kan, BOS, idrar) etkenin görülmesi ve üretilmesi yeterlidir. Kanda **mannan veya arabinitol** gibi mantar polisakkaridlerinin tayini kullanışlı bir yöntemdir.

Tedavi: Sistemik veya mukokutanöz infeksiyonda amfoterisin-B, flukonazol veya itrokonazol, lokal infeksiyonlarda ise nistatin, ketokonazol (pomad, ovül) tedavisi oldukça etkilidir.

Kalıcı immün yetmezlik olgularında görülen kronik mukokutanöz kandidozlarda sürekli flukonazol süpresyonu önerilir. Diğer azollere rağmen sağaltılamayan özofajitlerde **vorikonazol** veya **kaspofungin** tercih edilir.

ASPERGILLUS TÜRLERİ-ASPERJİLLOZ

Etken: Aspergillus, **doğadaki en yaygın mantardır**. Aspergillus türleri, 45^0 açı ile dallanan septalı hifler ve bu hiflerden çıkmış düz konidyoforlar yapar. **Ekzojen** mantarlardır. En sık türler;

- Aspergillus fumigatus (%90 olguda, patojen)
- Aspergillus flavus (patojen)
- Aspergillus niger ve Aspergillus nidulans (fırsatçı patojen)

Klinik özellikler:

1. **Normal immüniteli bireylerde:** Konidyumlar kolayca fagosite edilerek yok edilir. Sporların fagositozu alveoler makrofajlarca, hiflerin fagositozu ise alveoler aralıkta az sayıda bulunan nötrofillerce sağlanır.
2. **Akciğer asperjillozu:**
   a) Asperjillom: Daha öncede gelişmiş olan kavitelere mantar sporları yerleşir. Kavite içinde fagosit bulunmadığından, mikroorganizma elimine edilemez ve burada birikir. Oluşan mantar kitlesine mantar topu adı verilir. Hemoptizi, asperjillomun sık bir belirtisidir.
   b) Allerjik asperjilloz
   c) Alveoler infiltratif asperjilloz
   d) Allerjik bronkopulmoner asperjilloz
3. **Mikotoksikoz:** Aspergillus flavus'un ürettiği aflatoksine uzun süre maruz kalındığında bu toksin karaciğerde epokside metabolize edilir. Epoksid, karaciğer hücresi DNA'sıdaki p53 geninde mutasyona neden olur. Sonuçta karaciğer kanseri gelişir.
4. **İnvazif asperjilloz:** İmmün yetmezliklilerde etkenin (en sık **Aspergillus fumigatus**) sistemik yayılımı sonucunda gelişir. İnvazyon gerçekleşen dokuların başında (%90) akciğer gelir. Paranazal sinüslere (**en sık mantar sinüziti**) ve gastrointestinal sisteme de invazyon görülebilir.

MANTAR SİNÜZİTLERİ
a) Sinüste mantar topu: Aspergillus fumigatus
b) Allerjik-eozinofilik fungal sinüzit: Aspergillus fumigatus
c) Kronik yavaş seyirli granülomatöz sinüzit: Aspergillus flavus
d) Fulminant-akut invazif fungal sinüzit (rinoserebral mukormikoz): En sık Rhizopus)

Tanı: Balgam, akciğer biyopsi materyali gibi örneklerde 45^0 açı ile dallanan septalı hifler ve hiflerden çıkmış düz konidyoforların görülmesi ve kültürde üretilmesi ile tanı konur. Direkt tanıda sorun yaşanan hastaların serumunda **galaktomannan** antijenlerinin gösterilmesi tanıya yardımcıdır. Dokularda da antijen aranabilir. İnvazif akciğer hastalığı varlığında ön-arka akciğer grafilerinde halo görünümü tipiktir.

Tedavi:

- Asperjillomda tedavi tartışmalıdır. Belirtili hastalık tablolarında **itrokonazol** ile, gereğinde amfoterisin-B ile tedavi edilebilir. Yoğun ve tekrarlı hemoptizi var ise **cerrahi** olarak çıkarılmaları gerekebilir.
- Allerjik olgularda **steroid** ve uzun süreli itrokonazol kullanılır.
- İnvazif olgularda ilk seçilecek ilaç, **amfoterisin-B**'dir. Bunun kullanılamadığı durumlarda, kan düzeyi moniterize edilmek koşulu ile **itrakonazol** veya **kaspofungin** denenebilir. Yakın bir geçmişe kadar

itrokonazol, Aspergillus türlerine etkili tek azol olarak kabul edilmekteyken, yeni kullanıma sunulmuş bir azol olan **vorikonazol**, seçilecek ilk ilaç olarak amfoterisin-B'ye önemli bir alternatif oluşturmuştur.

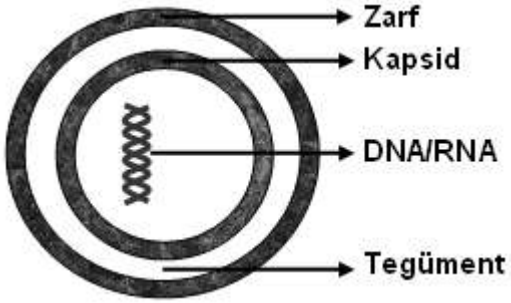
ZİGOMİKOZ (MUKORMİKOZ, FİKOMİKOZ) ETKENLERİ

- Saprofit küf mantarlarından olan Zygomycetes içinde yer alan (sıklıkla) **Rhizopus**, Absidia, Mucor ve Rhizomcor türlerince oluşturulan fırsatçı mantar infeksiyonlarıdır.
- **Rinoserebral zigomikoz:** Ketoasidoz tablosundaki **diyabet hastalarında** görülür.
- **Pulmoner zigomikoz:** Lösemi hastalarında kemoterapi uygulanması sonucunda gelişir.
- **Gastrointestinal zigomikoz:** Ciddi protein-kalori malnütrisyonlu olgularda gelişir.
- Seçilecek ilk ilaç amfoterisin-B'dir. **Posakonazol** hariç diğer antifungaller etkin tedavi sağlayamaz.

PNEUMOCYSTIS CARINII (PNEUMOCYSTIS JIROVECII)

- Çoğu insanda asemptomatik olarak bulunabilir. Bağışıklık sistemi bozulunca manifest hale geçer.
- Genellikle immün defektif insanlarda fırsatçı **interstisyel plazma hücreli pnömoniye** yol açar.
- Profilaksi uygulanmayan olgularda CD4+ T lenfosit sayısının mm^3'de 200'ün altına düşmesi gerekir.
- Balgamda BAL ile kist ve trofozoitler görülür. Balgam köpüklü ve eozinofiliktir.
- Tedavi ve korunmada ko-trimoksazol kullanılır.

BÖLÜM-V: VİROLOJİ



VİRÜSLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

NÜKLEİK ASİT

Bazı RNA virüsleri ise birden çok parçalı genom içerir;

- **R**eovirus (Rotavirus) 10-12,
- **O**rthomyxovirus (influenza) 7 (C tipi) veya 8 (A ve B tipi),
- **B**unyaviridae (Hantaan virüs, tatarcık humması virüsü) 3,
- **A**renoviridae 2 segmentli RNA bulundurur.

İnsanda hastalık yapabilen; DNA virüsleri, **Parvoviridae** kapsamındakiler hariç çift, RNA virüsleri ise **Reovirus** hariç tek sarmallıdır (ipliklidir).

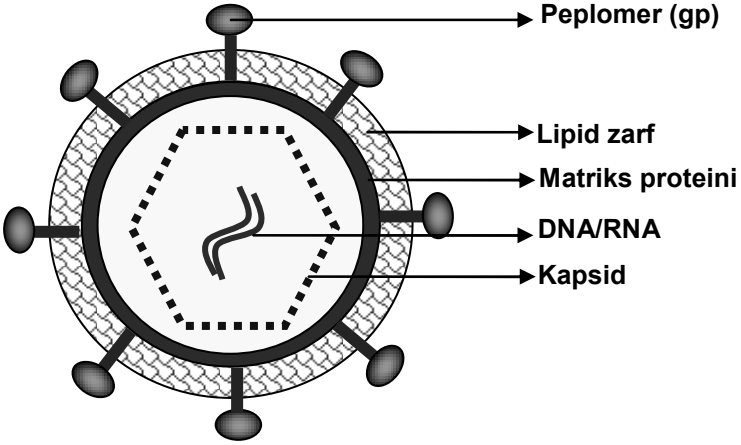
KAPSİD

- Nükleik asidi nükleazlardan ve diğer dış etmenlerden korur.
- Zarfsız virüslerin özgül konak hücresi reseptörlerine bağlanmasını sağlar.
- Yapısal simetriyi verir.
- Saf protein yapılardır. En önemli antijenik determinantlarıdır.

Kapsomerlerin geometrik dizilimine göre üç değişik virüs nükleokapsid şekli tanımlanmıştır:

a) **İkozahedral (kübik) simetrili:** Yirmi adet üçgen oluşturacak şekilde görünen kapsidleri ifade eder (HBV ve Poxviridae dışında kalan insan DNA virüsleri, Picornaviridae, Flaviviridae, Retroviridae, Togaviridae).
b) **Helikal:** Kapsidleri "tükenmez kalem yayı" görünümündedir (Myxoviridae, Rabiesvirus).
c) **Kompleks yapılı:** Poxviridae, HBV.

ZARF



VİRAL ZARFIN YAPISI

- **Lipid içerik:** Konaktan alınır;
  - Herpesvirüs … Nükleer membran
  - Diğerleri … Sitoplazmik membran
- **Glikoprotein çıkıntılar (peplomer):**
  - Virüs kodlar
  - Konakta hücre seçiciliği

ZARFLI-ZARFSIZ VİRÜS FARKLARI

- **Lipid zarflı virüsler:**
  - Çevreye çok duyarlı
  - İnsanda avantajlı
  - İnsandan insana bulaşır
- **Zarfsız virüsler:**
  - Çevreye dirençli
  - Doğadan insana bulaşır
  - GİS'te replikasyon → İshal

Herpes simpleks ve Varicella zoster virüs gibi Herpesvirüsler, Rubeola ve Respiratuvar sinsisyal virüs (RSV) gibi Paramiksovirüsler ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV), zarf glikoproteinleri (peplomerler) aracılığı ile konak hücreler arasında sitoplazmik köprüler meydana gelmesine neden olurlar. Hücreler arasındaki bu köprülere **sinsisya** adı verilir. Bu hücreler daha sonra tamamen kaynaşırlar, **füzyon** oluşur; çok nükleuslu dev hücreler oluşur.

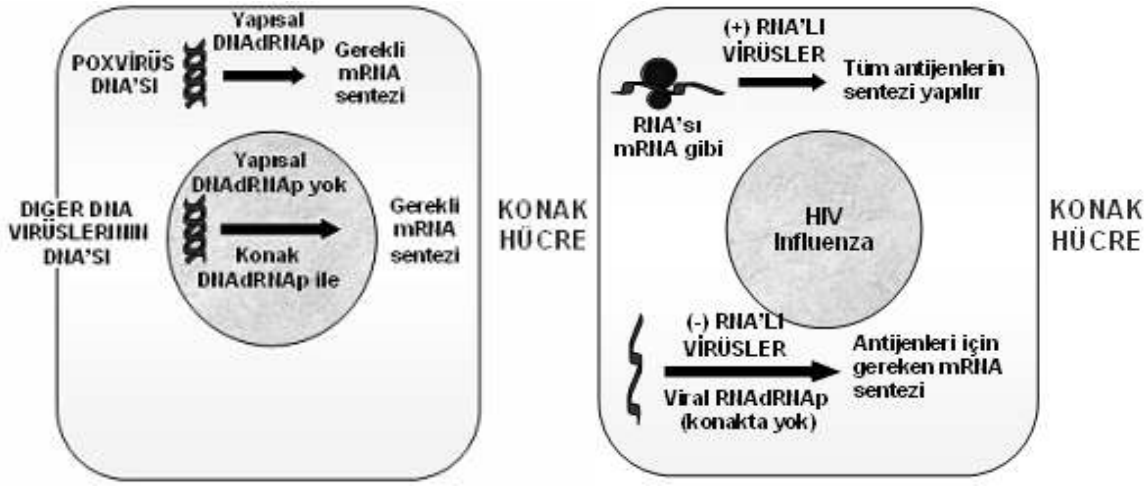
VİRÜSLERİN ÇOĞALMASI (REPLİKASYON)

REPLİKASYONUN AŞAMALARI

1. **Konak hücreye yapışma ve giriş (penetrasyon):**
   - **Zarfsız virüsler** hücre içine endositoz (engulfment), pinositoz veya translokasyon ile girerler.
   - **Zarflı virüsler** ise konak hücreye füzyon veya endositoz yoluyla girerler.

VİRÜSLERİN KONAK HÜCREYE TUTUNMA MOLEKÜLLERİ	
VİRÜS	**KONAK HÜCRE RESEPTÖRÜ**
Epstein-Barr virüsü	Kompleman reseptör 2 (CR2, CD21)
Hepatit B virüsü	Polimerize albümin, IL-6 reseptörü
Parvovirüs B19	P kan grubu antijenleri
Rinovirüs	ICAM-1
İnfluenza virüsü	Siyalik asit
Paramiksovirüsler	Siyalik asit
Ekovirüs	İntegrin (VLA-2)
Kuduz virüsü	Asetilkolin reseptörü
HIV	CD4 molekülü, kemokin reseptörleri (CXCR4, CCR5)

2. **Örtülerden sıyrılma (soyunma-uncoating):** Asidik endozom içinde kapsidinden sıyrılır.
3. **Erken proteinlerin sentezi** → İlkin genom replikasyonunda kullanılacak enzimler sentez ettirilir. Bunun için önce **viral mRNA'nın sentezi** sağlanmalıdır.



4. **Viral genom sentezi:** Yeni sentezlenmiş olan replikasyon enzimleri kullanılarak önce aracı (kalıp) iplik, sonra da ana genom sentezlenir.
5. **Geç proteinlerin (viral yapı taşlarının) sentezi:** Genomdaki şifreler kullanılarak, **geç proteinler**, yani kapsid ve son aşamada zarflı virüslerde zarf lipidlerine sokulan peplomer yaptırılır.
6. **Toparlanma, giyinme (coating).**

7. **Hücreden ayrılma:**
   - **Zarfsız virüsler:** Konak sitoplazmik membranını eriterek hücreyi terk ederler.
   - **Zarflı virüsler:** Zarflı tüm DNA ve RNA virüsleri çeşitli konak membranlarından tomurcuklanarak veya ekzositozla hücreyi terk ederler. Sitoplazmik membrandan tomurcuklanan virüsler önce peplomerlerini konak hücresinin sitoplazmik membranı ile kaynaştırırlar. Sonra da konak membran yapıları ile birlikte hücreden tomurcuklanarak ayrılırlar. Herpesviridae içindeki virüsler ise, benzer mekanizma ile, nükleer membrandan tomurcuklanırlar. Zarfları da nükleus membranı yapılarını içerir. Konak hücre, infeksiyon sırasında meydana gelen fonksiyon kaybı nedeniyle ölünce de, hücreyi terk ederler (vezikül oluşumu).

İNKLÜZYON CİSİMCİKLERİ

1. **Nükleusta:** Herpesviridae (Cowdry-A), Adenovirus, Papovavirus.
2. **Sitoplazmada:** Rabiesvirus (Negri), Poxviridae (Guarnieri), Paramyxoviridae, Reovirus.
3. **Her ikisinde:** CMV (nükleer-Baykuş gözü, sitoplazmik-küçük cisimcikler) ve kızamık virüsü.

VİRÜSLERDE TROPİZM

- **Nörotrop:**
  - Primer: Poliovirus, Lenfositik koriyomenenjit virüsü, Rabiesvirus.
  - Sekonder: Mumps, Rubeola, Varicella zoster virüs (VZV), Herpes simpleks virüs (HSV).
- **Pnömotrop:** Adenovirus, VZV, CMV, influenza, Parainfluenza, kızamık, kızamıkçık ve RSV.
- **Dermotrop:** HSV, VZV, Molluscum contagiosum virüsü.
- **Hepatotrop:**
  - Primer: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV (?), TTV (?).
  - Sekonder: Rubeola, Rubella, VZV, HSV, CMV, sarı humma virüsü, ekzotik virüsler.
- **Tükürük bezi:** Mumps, CMV, Parainfluenza, Coxsackie virüs, HIV.
- **Cinsel temas ile bulaşanlar:** HSV, HBV, HCV, Papillomavirus, Molluscum contagiosum virüsü, CMV, HIV, HDV.
- **Gastrointestinal sistem:** HAV, Poliovirus, Rotavirus, Coxsackie virüs ve diğer enterovirüsler.
- **Vasküler endotel:** Rubeola virüsü.
- **Kan hücreleri:**
  - Lenfositler:
    - DNA virüsleri: EBV, CMV, VZV, HHV-6, HBV.
    - RNA virüsleri: Rubeola, Rubella, Mumps, HIV.
  - Monositler:
    - DNA virüsleri: CMV.
    - RNA virüsleri: Rubeola, HIV.
  - Nötrofiller: Influenza virüsü.
  - Eritroid prekürsörler: Parvovirüsü B19.

VİRÜSLERİN TRUVA ATLARI
• **Lenfositler:** ❖ DNA virüsleri: EBV, CMV, VZV, HHV-6, HBV

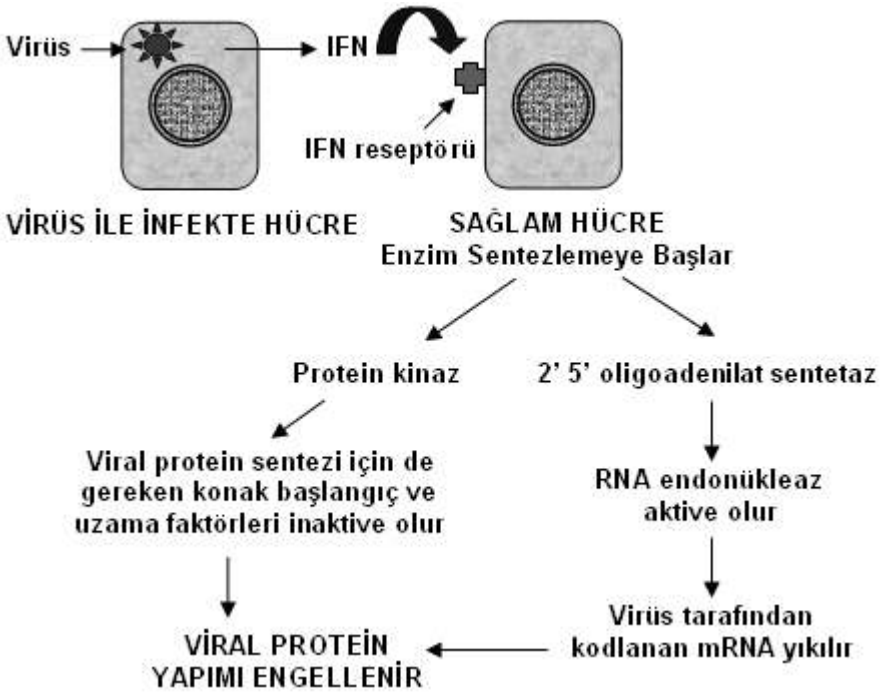
- ❖ RNA virüsleri: Rubeola, Rubella, Mumps, HIV
- **Monositler:**
  - ❖ DNA virüsleri: CMV
  - ❖ RNA virüsleri: Rubeola, HIV
- **Nötrofiller:** Influenza virüsü
- **Eritroid prekürsörler:** Parvovirüsü B19

BAZI ANTİVİRAL İLAÇLARIN ÖZELLİKLERİ

Antiviral	Etki	Endikasyon	Yan Etki
Amantadin	Uncoating'i önler	İnfluenza A İnfeksiyonu (B ve C'ye etkisiz)	Antikolinerjik (**parkinson tedavisi**), MSS toksisitesi
Rimantadin (Amantadin Türevi)	Amantadin gibi	İnfluenza A infeksiyonu	Çok nadiren MSS ve GİS problemleri
Asiklovir (Guanozin Analoğu)	DNAp inhibisyonu, DNA terminatörü	HSV 1, 2; VZV (yaşlı, immün defektif)	Ensefalopati (EEG patolojileri), **reversibl nefropati**, testis atrofisi
Gansiklovir (Guanozin Analoğu)	HSV'de TK ile, CMV'de DGK ile, Etki asiklovir gibi	CMV infeksiyonları (örnek; AIDS-CMV retiniti)	Nötropeni, anemi, raş, trombositopeni, KCFT[3] ve MSS (konvülsiyon, koma) bozuklukları
Idoksuridin (Timidin Analoğu)	Asiklovir gibi	Zona, HSV (keratit, genital)	KCFT'yi çok bozar; topikal kullanılır
Ribavirin (Guanozin Analoğu)	Asiklovir benzeri, RNAp, mRNA İnhibisyonu	(-) RNA ve DNA virüsleri (**en geniş spektrumlu**, direnç gelişimi zor); RSV pnömonisi (aerosol), kronik HCV infeksiyonu	Anemi, oral kullanım ile etki az, bilirubin ve ürik asit artar
Zidovudin (AZT) (Timidin Analoğu)	Asiklovir benzeri, RNA d DNAp (RT) İnhibisyonu	Retroviridae (özellikle HIV1); EBV, antiparazitik	6. haftadan sonra **granülositopeni**, anemi; miyopati

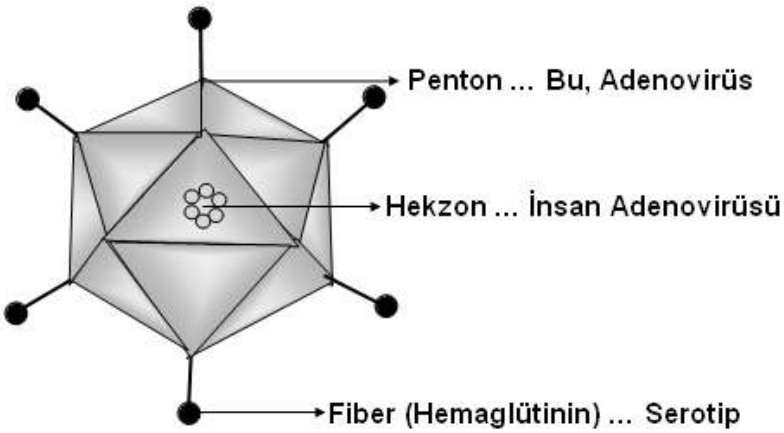
ANTİVİRAL İMMÜNOTERAPİ

1. **İmmünoglobülin (IG) tedavileri:**
   - Kemik iliği transplantasyonu yapılacakların korunmasında ve hastalık gelişmesi halinde tedavi amacıyla CMV-IG,
   - HBV ile parenteral temas durumunda HBIG,
   - Riskli hayvan ısırıklarında HRIG,
   - VZV disseminasyonu gelişimi halinde veya immün defektli hastaların VZV'li hastalar ile temas etmesi durumunda VZIG,
   - HAV infeksiyonlu ile temas durumunda Standart IG.
2. **İnterferon (IFN) tedavisi:** İnterferonlar, konağın özgül olmayan bağışık yanıtında önemli rol oynayan, glikoprotein yapılı, hormon benzeri maddelerdir.



DNA VİRÜSLERİ

ADENOVİRÜS AİLESİ



ADENOVİRÜS SEROTİPLERİ VE NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR

HASTA GRUPLARI	HASTALIKLAR	SORUMLU SEROTİPLER
Yenidoğan	Fatal dissemine hastalık	3,7,21,30
İnfant	Nezle, farenjit	1,2,5
Çocuk	Akut febril farenjit Faringokonjunktival ateş Hemorajik sistit İshal Meningoensefalit	1-7 3,7,14 11,21 40,41 2,6,7,12
Erişkin (daha çok askerlerde)	Akut solunum yolu infeksiyonu Pnömoni	3,4,7,14,21 4,7
Tüm yaş grupları	Epidemik keratokonjunktivit	8,11,19,37
İmmün yetmezlikli	Pnömoni, üriner infeksiyon Menenjit, ensefalit, hepatit	5,31,34,35,39, 42-47 7,12,32

HERPESVİRÜS AİLESİ

İNFEKSİYONLARA YOL AÇAN BAŞLICA HERPESVİRÜSLER				
Alt Aile	**Virüs**	**İlk hedef**	**Latens**	**Hastalıklar**
α Virüs	Human Herpesvirus 1 (HSV1)	Mukoepitelyal h.	Beyin duyu gangliyonları	H.labialis, stomatit, v.d.
	Human Herpesvirus 2 (HSV2)	Mukoepitelyal h.	Sakral/lomber duyu g.	Genital infeksiyon
	Human Herpesvirus 3 (VZV)	Mukoepitelyal h.	Torasik/beyin duyu g.	Suçiçeği, zona
β Virüs	Human Herpesvirus 5 (CMV)	MNL, epitelyal h.	MNL	İnfeksiyöz mononükleoz, Kİ, PTP
	Human Herpesvirus 6 (HHV6)	T lenfosit	T lenfosit (?)	6. hastalık
	Human Herpesvirus 7 (HHV7)	T lenfosit	T lenfosit	?
γ Virüs	Human Herpesvirus 4 (EBV)	Epitelyal h.	B lenfosit	İnfeksiyöz mononükleoz
	Human Herpesvirus 8 (HHV8)	MNL	MNL	Kaposi Sarkomu, B lenfosit tümörleri

Kİ: Konjenital infeksiyonlar, **PTP:** Posttransplantasyon pnömonisi

HERPES SİMPLEKS VİRÜS (HSV)

HSV1 VE HSV2 ARASINDAKİ BAŞLICA FARKLAR		
	HSV1	**HSV2**
Bulaş yolu	Tükürük teması	Cinsel temas
Primer infeksiyon zamanı	Bebek, küçük çocuk	Genç erişkin
Primer infeksiyon bölgesi	Ağız, boğaz, göz, cilt	Genital bölge, cilt
Latens bölgesi	Trigeminal gangliyon	Sakral gangliyon
Isıya direnç	Fazla	Az
Üreme özelliği	Döletli yumurta koriyoallantoik zarında küçük plaklar yapar	Döletli yumurta koriyoallantoik zarında büyük plaklar yapar
Sinir dokuya affinite	Az	Fazla
Antivirallere direnç	Az	Fazla

- **Primer infeksiyonlar:**
  - **a) Oral infeksiyonlar:**
    - Jinjivostomatit
    - Akut herpetik faringotonsillit
  - **b) Oküler infeksiyonlar:**
    - Unilateral folliküler konjunktivit
    - Blefarit
    - Keratit
  - **c) Cilt infeksiyonları:**
    - Travmatik herpes
    - Ekzema herpetikum: Viremi ile disseminasyon, virüsün derin dokulara ulaşmasını sağlayacak ekzema gibi cilt lezyonlarının bulunması halinde gelişebilir. Çok ağır, yaşamı tehdit edebilen infeksiyon tablolarına ilerleyebilir.
    - Herpetik Whitlow (dolama)
  - **d) Genital herpes**
  - **e) Fötus ve yenidoğan infeksiyonları**

2. Sekonder (rekürrent) infeksiyon:

a) **Herpes labialis:** HSV1'in en sık görülen rekürrensidir.
b) **Oküler rekürrens:** Virüsün **trigeminal gangliyonlara** yerleşmesi sonucunda keratit, blefarit, keratokonjunktivit gibi sekonder, rekürrent göz infeksiyonları gelişebilir. Sekonder keratitler derin dokulara ilerleme sonucunda körlüğe kadar gidebilir. Floresan boyama ile **dendritik ülserler** kolayca tanınabilir. Yanlışlıkla kortikosteroid kullanılmışsa **dalgalı kenarlı** geniş ülserler gelişebilir.
c) **Rekürrent genital herpes:** Genital rekürrensler, bazı olgularda, **menenjit** ile birlikte görülebilmektedir.

3. Komplikasyonlar:

a) **Merkez sinir sistemi infeksiyonları:** Yenidoğanlarda en sık görülen (%50) HSV infeksiyonudur.
   - **HSV ensefaliti:** Akut, nekrotizan ve tedavisiz olgularda %70 fatal seyirli viral bir ensefalittir. Diğer ensefalitler içinde de en ağır olandır. Yenidoğanlarda erişkinlere göre daha sık karşılaşılır. Yenidoğanlar hariç etken HSV1'dir.
   - **HSV menenjiti:** Nadiren rastlanan, akut, benign ve lenfositik bir menenjittir. Sıklıkla primer genital herpesli normal erişkinlerde ve bazen rekürrenslerde gelişir. Erişkinlerde, ensefalitin aksine, Tip 2'ye, çocuklarda ise Tip 1'e bağlıdır. Baş ağrısı, ateş, ense sertliği ile başlar ve bir haftada iyileşir.

b) **Gebelikteki komplikasyonlar:** Abortus, prematüre doğum, bebekte deri lezyonları, koriyoretinit, mikrosefali, gelişme geriliği, konjenital infeksiyonlar (ikter, hepatosplenomegali, kanama diyatezi, mikroftalmi, konvülsif ataklar) ve gebeliğin 3. üç ayında DIC'e varabilen dissemine **maternal** infeksiyonlar gelişebilir.

4. **İmmün yetmezliklilerde HSV infeksiyonları:** Ağır cilt, mukoza, alt solunum yolları infeksiyonları, özofajit ve massif nekrotizan hepatit görülebilir.

Tanı: Virüs izolasyonu, vezikülden yapılan **Tzanck** testinde **Giemsa veya Wright boyaması** ile asidofilik intranükleer inklüzyon cisimciklerinin (**Cowdry A**) araştırılması, PCR ve DNA hibridizasyonu ile virüs arama, RIA ve EIA ile antikor arama başlıca tanı yöntemleridir.

Tedavi: Asiklovir seçilecek ilk ilaçtır.

VARİSELLA ZOSTER VİRÜS (VZV)

VZV İNFEKSİYONU
• **Üst solunum yolu epitelinde ürer**
• **Viremi → RES → Viremi**
• **Deriye lokalizasyon**
• **Vezikül → Sinire giriş**
• **Dorsal köklerde latens**
• **Hücresel immünite zayıflayınca zona**

- Zona, **gangliyon geniculate**'deki reaktivasyon sonucu gelişmiş ise ciddi düzeyde yüz felci, dış kulakta veziküller, 8. sinir tutulumu (Rumsey-Hunt sendromu), damak kaynaklı tad ve salivasyon kaybı, gözyaşı ve nazal sekresyonda azalma görülür.

SUÇİÇEĞİ KOMPLİKASYONLARI
• En sık → Lezyon yerindeki **cilt süperinfeksiyonlarıdır**.
• **MSS komplikasyonları:**

- İkinci sık komplikasyon grubu
- Akut serebellar ataksi
- Meningoensefalit

- **Respiratuvar komplikasyonlar:**
  - KOAH'lı erişkinlerde, 3. 3 ayındaki gebelerde ve immünitesi sorunlu hastalarda
  - Ağır seyreden interstisyel pnömoni (en sık ölüm nedeni).
- **Fötal riskler:**
  - İnsan hücrelerinde mitozu metafazda durdurur.
  - Fötusta organ (ekstremite) hipoplazileri, kortikal atrofi, koriyoretinit (konjenital varisella sendromu)
  - Doğuma yakın geçirilmişse, bebek aktif infeksiyon ile doğar, 1/3'ü ölür.
- **Hepatik komplikasyonlar:** Suçiçeğinde sıklıkla; semptom vermeyen, çabuk iyileşen hafif seyirli bir hepatit atağı söz konusudur. Reye sendromu ile ilişkisi ortaya konmuştur.Dorsal köklerde latens
- **Hücresel immünite zayıflayınca → Zona**

VİRÜSLER VE KONJENİTAL İNFEKSİYONLAR

- **Toksoplazmoz (2. 3 ay):**
  - Hidrosefali+Koriyoretinit+Yaygın kalsifikasyon
- **VZV infeksiyonu:**
  - Ekstremite hipoplazileri
- **EBV infeksiyonu:**
  - Katarakt+Mikrognati
- **Rubella (en sık):**
  - Mikrosefali+Mikroftalmi+Katarakt+PDA
- **CMV infeksiyonu:**
  - Mikrosefali+HSMG+Gelişme geriliği+Ventriküloensefalit

VZV İNFEKSİYONU KORUNMA VE TEDAVİSİ

- **Zonalı → Valasiklovir**
- **İmmün yetmezlikli;**
  - Vezikül yok → VZIG
  - Vezikül var → Asiklovir
  - Hücresel immünite kusurunda aşı yapılamaz

İNSAN SİTOMEGALOVİRÜSÜ (CMV)

- Genomu ve viral **partikülü en büyük** (200 nm) herpesvirüstür.
- İmmünite sorunu olmayanlarda belirtisiz, primer bir infeksiyona yol açar. Mononükleer hücreler (**akciğer makrofajlarında** fazla) ve **böbreklerde** latent hale geçer. Hücresel immünite defekti gelişmesi halinde replikasyonu reaktive olur. İnfeksiyon manifest hale gelir, geçici bir immünsüpresyona yol açar.
- **Bulaş yolları:** Kan transfüzyonu, kemik iliği transplantasyonu, anne sütü ile oral bulaş, transplasental bulaş, cinsel temas (genital sekresyonlar), organ transplantasyonu ve doğum kanalından bulaşır.

CMV İNFEKSİYONU KLİNİK TABLOLARI

- **Yenidoğan İnfeksiyonları:**
  - Sitomegalik inklüzyon hastalığı
  - Gri bebek sendromu
- **CMV Mononükleoz (Heterofil Antikor Negatif):**
  - Sık transfüzyon
  - Normal immünitelilerde
- **Transplant sendromu (40 gün ateşi)**
- **AIDS-Retinit, GİS infeksiyonları (özofajit, gastrit, kolit)**

SİTOMEGALİK İNKLÜZYON HASTALIĞI

- Mikrosefali
- Hepatosplenomegali
- Trombositopeni, peteşi
- Gelişme geriliği
- Venriküloensefalit → Periventriküler serebral kalsifikasyon
- Pnömoni
- Mental retardasyon
- Motor fonksiyon bozuklukları
- Derin sensoryal işitme kaybı

SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU VE FIRSATÇI İNFEKSİYONLAR

- **Akciğer infeksiyonları:**
  - **İlk ay:** Hastaneden edinilmiş pnömoniler
  - **1-4 ay:** HSV pnömonisi (ilk viral pulmoner infeksiyon)
  - **1-6 ay:** CMV, Aspergillus, Pneumocystis carinii ve Nocardia pnömonileri
  - **İlk 6 aydan sonra:** Tüberküloz
- **Diğer infeksiyonlar:**
  - **İlk ay:** Hastaneden edinilmiş (kateter, yara kaynaklı) infeksiyonlar ve greftten bulaşan viral infeksiyonlar (hepatit B, C, batı Nil ensefaliti vb.)
  - **1-6 ay:** Listeriyoz, layşmanyoz, toksoplazmoz, strongiloidoz, kriptokokkoz
  - **İlk 6 aydan sonra:** CMV koliti/retiniti.

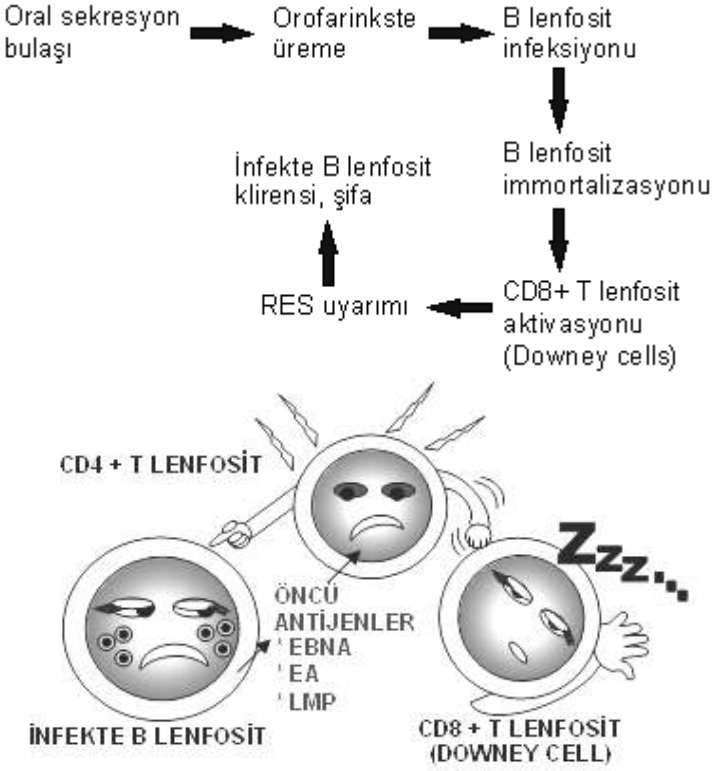
- Hücrelerde intranükleer baykuş gözü veya sitoplazmik küçük cisimcikler şeklindeki inklüzyon cisimlerinin görülmesi, boğaz çalkantı suyundan virüs izolasyonu; idrar, kordon kanı ve BOS'tan PCR ile viral DNA araştırması, FA ile viral antijenlerin ve ayrıca EIA ve IFAT ile antikor tayini ile tanı konur.
- **Tedavide** asiklovir etkisizdir. **Gansiklovir** ise koriyoretinit gibi bazı tablolarda oldukça başarılı tedavi sağlar. Risk gruplarında bu tedaviye CMV immünglobülini de eklenir. Son yıllarda özellikle gansiklovire dirençli olgularda **foskarnet** kullanımı ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Yan etkisi fazladır.

EPSTEIN-BARR VİRÜSÜ (EBV)

1. **Nükleer antijen (EBNA):** İnfeksiyonun başlangıç döneminde infekte olmuş B lenfositlerce ilk üretilen, virüsün yapısına girmeyen, sitotoksisite uyarıcı antijenlerdir.
2. **Latent membran proteini (LMP):** Virüsün yapısında bulunmayan, infekte B lenfositlerce üretilen bir antijendir. EBNA ile birlikte, LYDMA (infekte B lenfositleri tanımlayan membran antijeni) ismi ile anılır. Onkojeniteden sorumludur.
3. **Early antijeni (EA):** Erken dönemde, infekte hücrelerde belirlenen, yapısal olmayan diğer bir antijendir.
4. **Viral kapsid antijeni (VCA):** Replikasyonun başlaması ile sentezlenen, virüsün kapsid antijenidir.
5. **Membranöz antijen (MA):** Yapısal, diğer bir geç dönem antijenidir.

Patogenez: EBV ile ilişkili hastalıklar şunlardır:

- İnfeksiyöz mononükleoz (kesin)
- (Afrika'da) Burkitt lenfoması (kesin)
- (Güney Çin'de) Nazofarinks karsinomu (kesin)
- Bunlar dışında ilişkisi olduğu düşünülen başka hastalıklar da vardır;
  - Hodgkin lenfoması
  - Kronik lenfositik lösemi
  - Lenfositik lenfoma
  - Akdeniz tipi lenfoma



- CD4+ T lenfositlerin uyarılması ve bunların da CD8+ T lenfositleri bu antijenlere karşı aktive etmesi sonucunda, infekte B lenfositleri hedefleyen çok sayıda CD8+ T lenfosit geliştirilmiş olur. Bu hücreler; vakuollü sitoplazmalı, lobüle, koyu bazofilik nükleuslu atipik CD8+ T lenfositlerdir (**Downey cells**).
- Virüs B lenfositlere **ölümsüzlük** özelliği kazandırır. Eğer HIV infeksiyonu gibi hücresel immünite defektine yol açan bir hastalık var ise ölümsüzleşmiş B lenfositler gereğince baskılanamaz. B hücre proliferasyonu sürer ve lenfoproliferatif hastalıkların gelişimi kolaylaşır.
- Virüsten başka yapılara karşı gelişen antikorlar bazı klinik özelliklerin gelişim nedenidir:

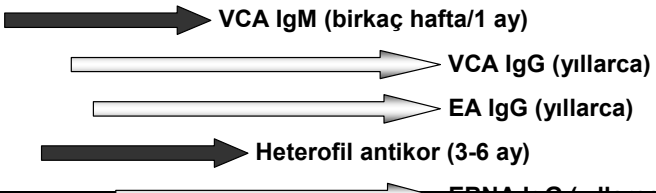
- Trombosit → Trombositopeni
- Nötrofil → Nötropeni
- Ampisilin → Ampisilin raşı

EBV İNFEKSİYONU KLİNİK TABLOLARI

1. **Konjenital ve neonatal infeksiyon:** Anomalilere yol açar;
   - Mikrognati
   - Katarakt
   - Abortus
   - Düşük doğum ağırlığı
2. **İnfant ve çocukluk çağı EBV mononüleozu:**
   - Sıklıkla asemptomatik ve abortiftir.
3. **Genç erişkinde EBV mononüleoz:**
   - Ateş
   - Servikal LAP (hafif ağrılıdır, **en sık bulgudur**)
   - Eksüdatif-membranöz tonsillit (şiddetli boğaz ağrısı **en sık semptomdur**) solunum yolu obstrüksiyonuna yol açabilir. Damakta peteşiler tipiktir.
   - Dalak çok frajildir, palpasyonla veya spontan rüptüre olabilir (2.-3. haftada).
   - X'e bağımlı lenfoproliferatif sendrom (Duncan sendromu): 6-7 yaşta, çok ağır seyirli bir tablodur.
   - HIV infeksiyonu/AIDS hastalarında **saçlı oral lökoplakiye** yol açar.

EBV MONONÜKLEOZDA TANI

- **Tam kan:**
  - Lenfositik lökositoz
  - Lenfositlerin %10'u atipik
  - Trombositopeni (%50)
- **Seroloji:**
  - Heterofil Ab testi (Mono-Slide)
  - Anti-viral Ab testleri



EBV MONONÜKLEOZ KOMPLİKASYONLARI

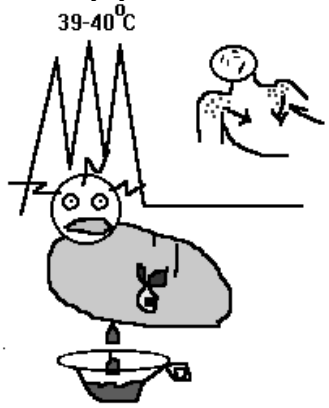
1. **Hematolojik komplikasyonlar:** Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, granülositopeni.
2. **Dalak rüptürü**
3. **Nörolojik komplikasyonlar:**
   - Guillain-Barré sendromu
   - Bell paralizisi
   - Transvers miyelit

- Ensefalit

4. **Diğer komplikasyonlar:** Kardit, pnömoni, hava yolu obstrüksiyonu.
5. **Ölüm:** En sık nedenleri; nörolojik komplikasyonlar, dalak rüptürü ve hava yolu obstrüksiyonudur.

İNSAN HERPESVİRÜSÜ-6 (HHV-6)

- Virüs, **CD4+ T lenfositler** başta olmak üzere lenfositleri infekte eder.
- **6. Hastalık (ekzantema subitum, roseola infantum):** Daha çok 6 ay-3 yaş arası çocuklarda görülür. Birden başlayan 39-40^{o}C ateş 2-3 gün sürer. Bu dönemde sinir sistemi tutulumuna (menenjit, ensefalit) ait hırçınlık, febril konvülsiyon, yeşil renkli ishal ve servikal-oksipital LAP görülür. **Ateş düştükten sonra** omuzdan başlayan, daha sonra karın cildine yayılan ekzantemler tipiktir. En son yüz ve kollarda gelişir.



İNSAN HERPESVİRÜSÜ-8 (HHV-8, KS/AV)

HHV-8 İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR
• Kaposi sarkom • Ekstranodal B lenfosit lenfomaları • Primer effüzyon lenfoması • Multipl miyelom • Multisentrik Castleman hastalığı (anjiyofolliküler lenf bezi hiperplazisi, dev lenf bezi hiperplazisi)

POKSVİRÜS AİLESİ

En büyük (400 nm) ve kompleks yapılı DNA virüsüdür. Zarfları tuğla şeklindedir. İntrasitoplazmik olarak replike olurlar ve intrasitoplazmik Guarnieri inklüzyon cisimcikleri yaparlar.

- **Molluscum contagiosum virüsü:** İnsandan insana direkt temasla bulaşır. Küçük ve ortası siyahımsı göbekli, toplu iğne başından mercimek büyüklüğüne kadar değişen pembe renkli kitlelere yol açar. Sıkınca içinden peynirsi bir içerik çıkar. Üzerine, sıktıktan sonra iyot solüsyonu sürülerek tedavi edilir.

PARVOVİRÜS AİLESİ

İNSAN PARVOVİRÜSÜ B-19

- En küçük boyutlu (20 nm), ikozahedral yapılı, negatif polariteli, lineer, tek sarmal tek DNA virüsüdür.
- Kemik iliğindeki **mitotik eritroid progenitör hücrelerde**, megakaryositlerde, fötusun karaciğer, miyokard ve endotelyal hücrelerinde çoğalır. Bu hücrelerdeki **P kan grubu antijenlerini** reseptör olarak algılar.
- **Klinik özellikler:**

1. **Eritema infeksiyozum (5.hastalık):** Parvovirüs B19 IgM antikorlarına bağlı olarak **immün kompleks birikimi** belirtileri ortaya çıkar. Gelişen vaskülit sonucunda burun çevresinde birleşmeye meyilli, kelebek tarzında eritemler belirir. Döküntüler gövdeye ve ekstremite proksimaline yayılır, kaşıntılı ve simetriktir. Konjunktivit, öksürük, miyalji, bulantı, kusma ve ishal belirlenebilir. Özellikle erişkinlerde eklem bulguları saptanır.
2. **Aplastik kriz:** Orak hücreli anemi, herediter sferositoz, talasemi gibi kronik hemolitik anemilerin varlığında 5-7 gün süre ile eritropoez durur. Aplastik kriz gelişir. Kronik hemolitik anemi olgularında görülen aplastik krizlerin %80-90 gibi çok büyük bir bölümünden sorumludur.
3. **Non-immün hidrops fötalis:** İnfeksiyonu geçiren annelerin 1/3'ü virüsü fötusa bulaştırır. Bulaş ilk üç ayda gelişirse gebelik abortus ile sonuçlanır. İkinci üç ayda gelişen intrauterin infeksiyon sonucunda hidrops fötalis ortaya çıkar. Ölü doğum gerçekleşebilir. Üçüncü üç aydaki bulaşta sorun yaşanmaz. İntrauterin infeksiyonda fiziksel anomali söz konusu değildir.
4. **Artropati:** Erişkinlerde, özellikle kadınlarda **kronik artrit** ve artralji etiyolojisinde yer alır. Tablo, akut simetrik periferal poliartropati şeklindedir. En çok tutulan eklemler; metakarpofalanjial ve interfalanjial eklemlerdir. Yıllarca sürebilir.

PAPOVAVİRÜS AİLESİ

İNSAN PAPİLLOMAVİRÜSÜ (VERRUKA-SİĞİL VİRÜSÜ)

Hedef hücreler, yassı epitel hücreleridir. Keratin tabakada kalınlaşmaya, hiperkeratoza yol açar.

- **Cilt siğilleri:** Serotip 1-4 tarafından oluşturulur. En çok çocuklarda görülür.
- **Oral kavite siğilleri:** Serotip 6, 7, 11 tarafından oluşturulur. Bu bölgenin en sık iyi huylu epitelyal tümörleridir.
- **Serviks, vulva ve penis siğilleri (kondilomata aküminata):** Çoğunlukla serotip 6, 11 tarafından oluşturulur. Cinsel temas ile bulaşan hastalıklar arasında en sık görülenlerden birisidir. Malign dönüşüm nadirdir.
- **Genital kanserler:** Serotip 16 ve 18 infeksiyonları sonrasında, özellikle HIV infeksiyonlularda fazla olmak üzere, kanser gelişimi gözlenmiştir. Sorumlu viral genler **E6 ve E7**'dir. Virüs, genital yassı epitel hücrelerinde bulunan, üremeyi baskılayan gen ürünlerinin hatalı yapımına neden olur. Hücrelerin proliferasyonu engellenemez. Lezyonlarla direkt cilt teması veya cinsel temas ile bulaşır. Ürediği hücrelerde tipik ve tanısal önemi bulunan vakuolleşmeye yol açar (**koilositoz**). Genital siğiller podofilin (gebeye kullanılmaz) ve triklorasetik asit gibi yakıcılar, kriyoterapi, lezyon içine IFN ve 5-FU verilmesi ile tedavi edilebilir. Cilt siğillerine de benzer şekilde sıvı nitrojen uygulanabilir. Cerrahi eksizyona da başvurulabilir. Etkin bir aşısı rutin kullanıma girmiştir.

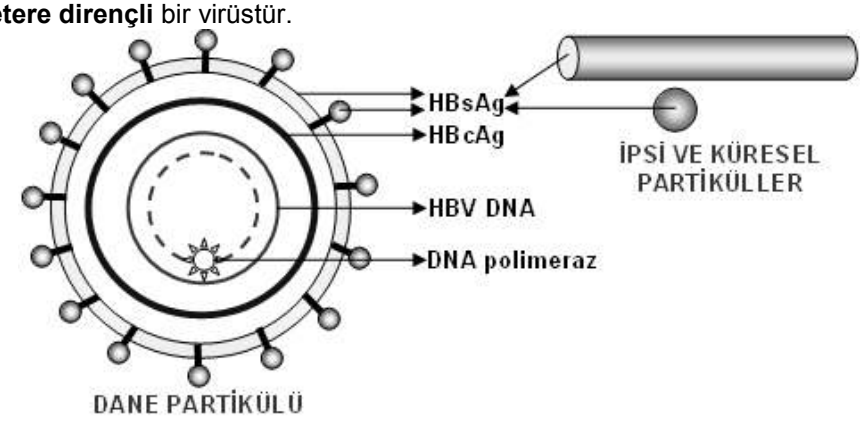
POLYOMAVİRÜS

- **BK virüsü (BKV)** → İmmünsüpressiflerde hemorajik sistit.
- **JC virüsü (JCV)** → Progressif multifokal lökoensefalopati (oligodendroglıaları tutar → demiyelinizasyon).

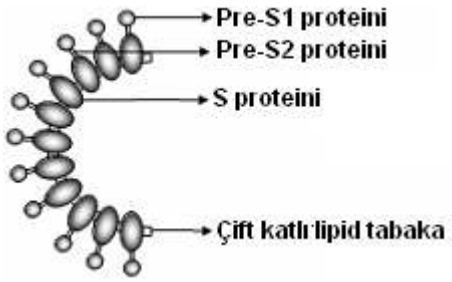
HEPADNAVİRÜS AİLESİ

HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV)

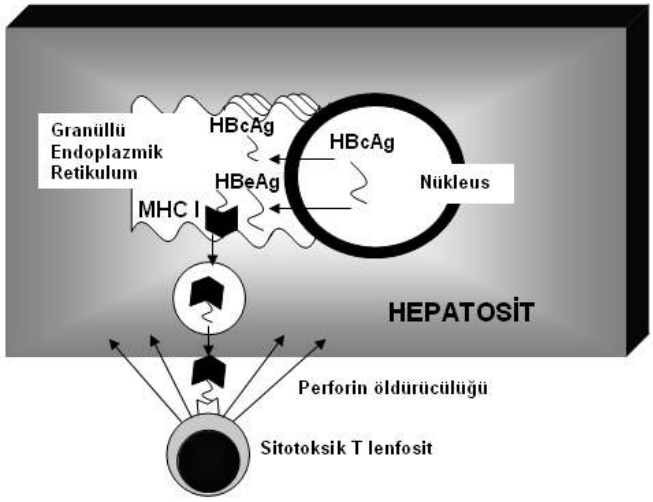
- Zarflı, ancak **etere dirençli** bir virüstür.



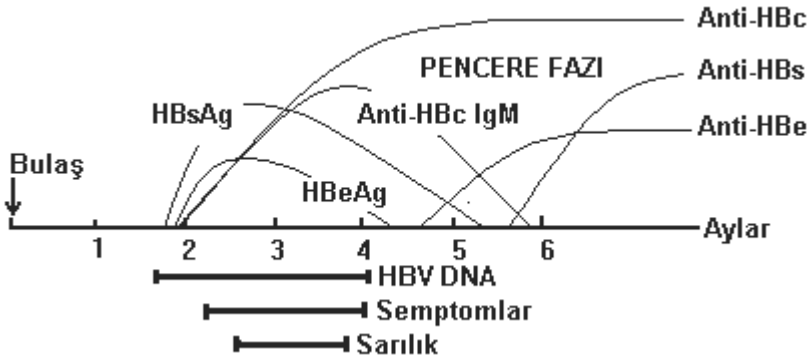
- **Genom:**
  - Pre-C/C gen bölgesi: HBcAg ve HBeAg'yi kodlar.
  - S gen bölgesi: HBsAg alt birimlerini (S, Pre-S 1 ve Pre-S 2) kodlar.
  - P gen bölgesi: DNA polimerazı (DNAp) kodlar.
  - X gen bölgesi: HBxAg'yi kodlar. Bu antijen, hepatosit gen aktivatörü olarak bilinir. Onkojeniteyi potansiyelize eden, hepatoma veya kronikleşme ile ilişkili bir antijendir.
- **Antijenleri:**
  a) **HBsAg:** Viral nükleokapsidi saran zarfı oluşturur. HBsAg lipoprotein yapısındadır.

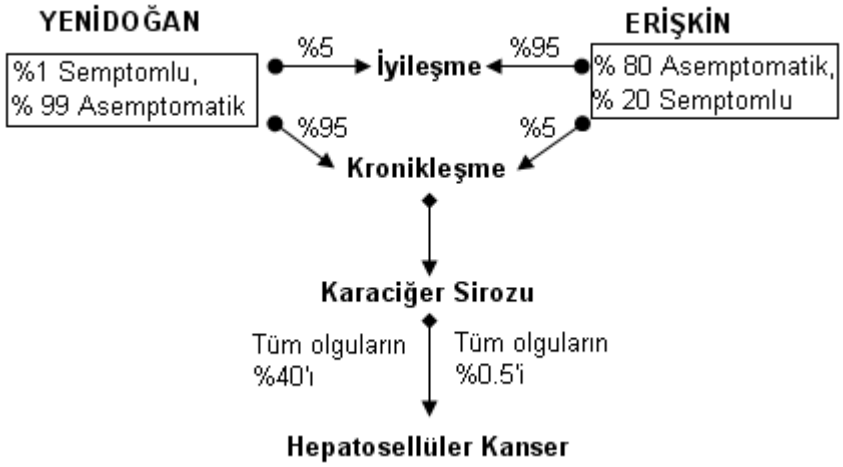


  b) **HBcAg:** Antijenitesi çok güçlüdür. IgM yapısındaki anti-HBc antikoru tarafından erkenden nötralize edilir. Hiperakut dönemde serumda bol miktarda bulunsa da immünolojik yöntemlerle saptanamaz. Akut HBV infeksiyonunda **anti-HBc IgM**, en erken beliren antikordur.
  c) **HBeAg:** Replikasyon sürecinde bazı HBcAg molekülleri, hepatosit endoplazmik retikulumunda yapısal değişikliğe uğrayarak HBeAg'ye dönüşür. HBcAg'nin serumda belirlenebilir derivesidir. Virüsün yapısında bulunmaz. HBeAg pozitif olgularda bulaştırıcılık hızı fazladır.
- Günümüzde duyarlı HCV taramaları sayesinde post-transfüzyonel hepatit (PTH) olgularında HCV'nin rolü oldukça azalmıştır. Kazara HBV bulaşı, PTH olgularında HCV'den daha fazla görülmektedir.



- **Seroloji:** Şu kurallar unutulmamalıdır:
  - Hepatit B virüsü ile her karşılaşan insanda **anti-HBc** pozitifleşir. Negatif ise asla infekte değildir.
  - Tüm akut infekte olgularda anti-HBc IgM pozitiftir. Negatif ise asla akut olamaz.
  - Pencere fazı; akut infeksiyonda → Anti-HBc IgM, kronik infeksiyonda → Anti-HBc IgG pozitif bulunur.
  - Viral replikasyonun en iyi göstergesi HBV DNA düzeyidir, bakılamıyor ise HBeAg sınırlı bilgi verir.





Tedavi:

a) Akut HBV infeksiyonunun tedavisi: Yoktur.

b) Fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi: Fulminant karaciğer yetmezliğinin bilinen en etkin tedavisi, en kısa zamanda yapılmak koşulu ile, **karaciğer transplantasyonudur**.

c) Kronik HBV infeksiyonu tedavisi:

KRONİK HBV İNFEKSİYONUNUN TEDAVİYE ALINMA KRİTERLERİ

• Altı aydan fazla HBsAg pozitifliği
• ALT normalin üst sınırının en az iki katı yükseklikte (>100 IU/mL)
• HBV DNA pozitif ($\geq 10^5$ kopya/mL)
• Karaciğer histopatolojisinde;
  ➢ Lobüler yapısı bozulmuş (Knodell histolojik aktivite indeksi > 5/18)
  ➢ Fibrozis gelişmeye başlamış
  ➢ Klinik olarak agresif seyreden

KRONİK HBV İNFEKSİYONU TEDAVİSİ
• İnterferon a + Lamivudin • DNA polimeraz genlerinde YMDD mutasyonu → Adefovir dipivoksil

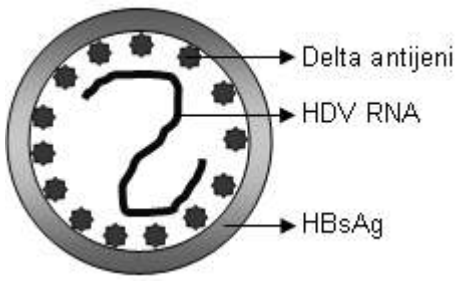
- **Korunma:**
  - Aşı, 0-1-6 şeması ile uygulanır. Primoimmünizasyon ile antikor oluşturulmuş bireylerde koruyuculuk yaşam boyu sürer. Gebelik, aşı yapılmasına engel oluşturmaz.
  - İnfekte anneden yenidoğana, doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde bir doz aşı ve 0.5 mL hepatit B immünglobülin (HBIG) yapılmalıdır. Risk altındaki bebeklerin immünizasyonu 0-1-2-12 şeması ile sürdürülür.
  - Kontamine iğne batması durumunda da ilk 48 saatte, bu olanaksız ise ilk yedi gün içerisinde aşı ve HBIG uygulanmalı ve aşı programı 0-1-2-12 şemasıyla sürdürülmelidir.

PRİMER HEPATOTROP VİRÜSLERİN BAZI ÖZELLİKLERİ

Özellik	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Sınıflama yeri	Heparnavirüs	Hepadnavirüs	Flavivirüs	Virüsoid	Norovirüs
Bulaş yolu	Fekal-oral	Parenteral	Parenteral	Transfüzyon	Fekal-oral
Akut atak	Yaş ile	Hafif veya ağır	Hafif	Hafif veya ağır	Hafif (! gebe)
Akut belirteç	HAV IgM	HBc IgM	HCV RNA	HDV IgM/IgG	HEV IgG
ALT piki (IU)	800-1000	1000-1500	300-800	1000-1500	800-1000
Fulminans	%0.1-0.5	< %1	? (Nadir)	Ko- %2-20 Süper- %10-20	Gebede fazla
Kronikleşme	%0	%5-10 (bebekte %95)	%50-90 (serotipe göre)	Ko- %5 Süper- %70-95	%0

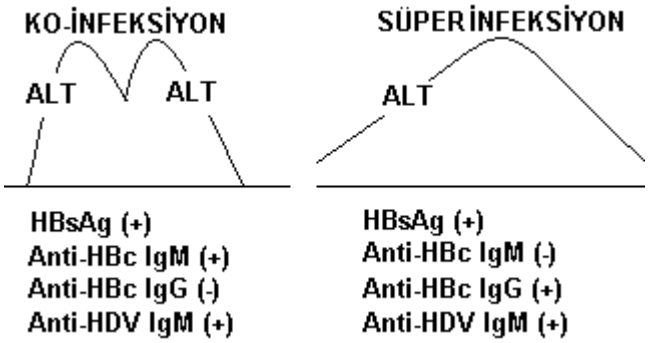
HEPATİT D VİRÜSÜ (HDV)

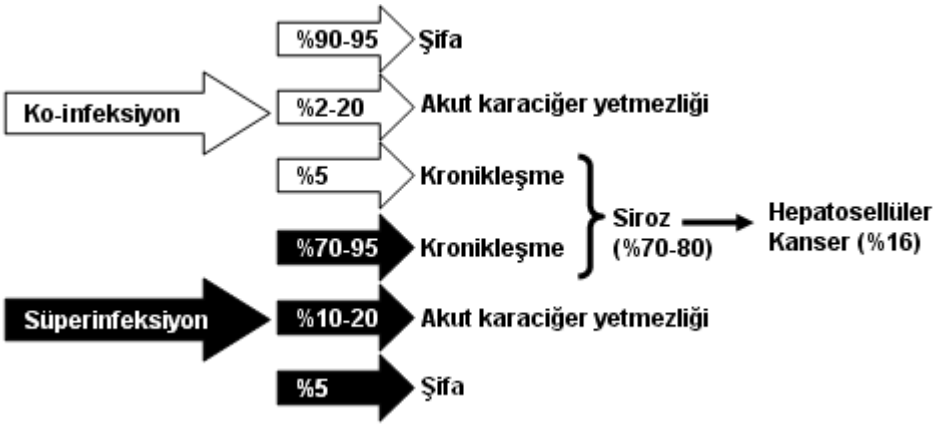
Ancak HBV varlığında replike olabilen ve viral toplanma sağlanabilen **virüsoiddir**. Sirküler, negatif tek sarmal ve oldukça küçük genomu, hepatosit nükleusunda replike ettirilir. Hepatosit sitoplazmasına geçerek burada HBsAg ile sarılır.



Başlıca özellikleri şöyle özetlenebilir:

- Özellikle ilaç bağımlıları arasında yaygındır.
- **Ko-infeksiyon:** Aynı zamanda geçirilen, ikisi için de akut tablonun eş zamanlı olduğu infeksiyondur. Fulminans ve kronikleşme oranı düşüktür. Önce anti-HBc IgM, bundan sonra da anti-HDV IgM yüksek titrede bulunur. İki ALT piki ile özeldir.
- **Süperinfeksiyon:** Daha önce kronik bir HBV infeksiyonu varken sonradan HDV infeksiyonu gelişmesi durumudur. Mevcut tablo ağırlaşır. Daha önce stabil haldeki inaktif HBV taşıyıcısında relaps ve fulminant seyir gelişir, kronikleşme şanssızlığı artar. Prognoz kötüdür.





RNA VİRÜSLERİ

MİKSOVİRÜSLER

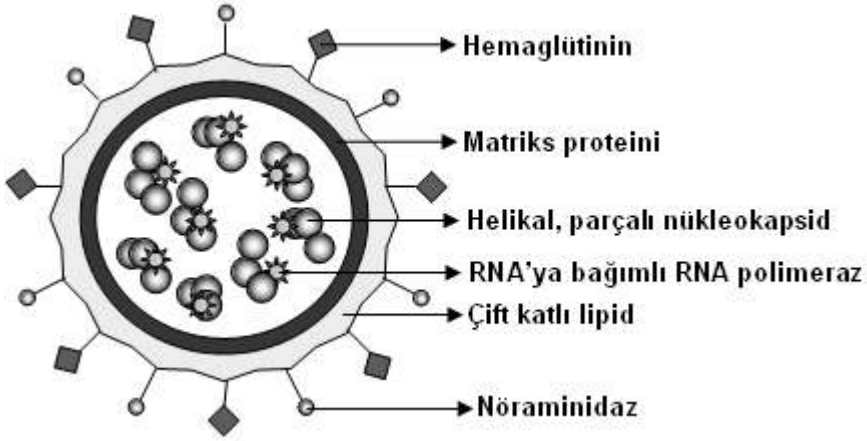
MİKSOVİRÜSLER ARASINDAKİ FARKLAR		
ÖZELLİK	**ORTOMİKSOVİRÜS**	**PARAMİKSOVİRÜS**
Nükleer materyal	(-) RNA	(-) RNA
Genom	Yedi-sekiz parçalı	Tek parçalı
RNAdRNAp enzimi	Var	Var
Zarf	Var	Var
Hemaglütinin (H) dikeni	Var	Var, RSV'de yok
Nöraminidaz (N) dikeni	Var	Var, Kızamık Virüsü ve RSV'de yok
HN dikenleri	Ayrı moleküller halinde	Aynı molekül üzerinde
Füzyon dikeni, dev hücre	Yok	Var
İrilik	110 nm	150 nm

MİKSOVİRÜSLERİN YAPISAL FARKLARI
• **Ortomiksovirüsler** → Çok parçalı RNA ➢ Füzyon proteini yok ➢ H ve N ayrı ayrı dikenler halinde • **Para** → Tek parçalı RNA ➢ Füzyon var ➢ H+N aynı dikende

ORTOMİKSOVİRÜS AİLESİ

İNFLUENZA (GRİP) VİRÜSÜ

- A, B ve C tipleri vardır. A ve B tipinin genomları 8, C tipinin ise 7 segmentlidir → Antijenik varyasyonlar
- Virüs, konak RNA polimeraz II enziminin etkinliği ile yeni sentezlenmekte olan herhangi bir konak mRNA'sının "**cap dizilerini**" çalar. Bu dizileri kendi mRNA sentezi için gereken primerler olarak kullanır. mRNA sentezini buradan başlatır (**cap hırsızlığı**). HIV ve influenza virüsü, genomları konak nükleusunda sentezlenen tek RNA virüsleridir.



- **İnfluenza A virüsü**:
  - ➢ Memeli ve kanatlı infeksiyonları.
  - ➢ Yıllık hafif antijenik değişimler → Drift
  - ➢ Uzun sürede gelişen kökten değişimler → Antijenik shift.
  - ➢ İnfluenza A virüsünün N ve H antijenlerindeki farklılıklar nedeniyle pekçok alt tip ortaya çıkmıştır. Antijenik açıdan 16 H, dokuz N alt tipi söz konusudur.
  - ➢ Yakın bir tarihe kadar insan infeksiyonlarında, H'nin sadece H1, H2 ve H3, N'nin ise N1 ve N2 alt tipleri saptanmıştır. **En çok H1N1** (domuz gribi), H3N2 ve H2N2 (Asya gribi) salgınlarına tanık olunmuştur. **H3N2**, ağır salgın tablolarından ve grip nedenli ölümlerden sorumludur.
- **İnfluenza B ve C virüsleri:**
  - ➢ Sadece meelileri infekte eder.
  - ➢ Antijenik değişimler çok küçüktür, drift düzeyindedir ve nadiren gelişir.
  - ➢ C tipinin tekrarlı infeksiyonları sadece soğuk algınlığı şeklindedir.
- Solunum yolunda **siliyer hücre disfonksiyonuna** neden olur. İmmüniteyi baskılayan bir hastalık olduğu için, influenza A tipinin yol açtığı infeksiyonlarda pnömokok, Haemophilus influenzae ve **Staphylococcus aureus** pnömonileri ve otitis media gibi bakteriyel süperinfeksiyonlara sıklıkla rastlanır. İnfluenza A ve B

virüsleri, **erişkinlerdeki en sık viral pnömoni** etkenidir. Toplumdan edinilmiş tüm viral pnömonilerin >%50 gibi büyük bir oranından sorumludur. Çocuklarda ise en sık viral pnömoni etkeni RSV'dir.

Reye Sendromu

Protrombin zamanı uzaması, hipoalbüminemi, kan amonyak, karaciğer transaminaz, bilirubin düzeyleri ve BOS basıncı artışı ile kendini gösteren fatal karaciğer yağlanması ve ensefalopati tablosudur. Gelişiminde, suçiçeği ve influenza infeksiyonu gibi viral infeksiyonlar ve eş zamanlı olarak aspirin kullanımı arasında bir ilişkiden söz edilebilir. Tablodan sorumlu tutulan **en sık** infeksiyon etkeni, **influenza B** virüsüdür. İnfekte karaciğer hücrelerinin mitokondriyonlarında oksidatif fosforilasyon ve yağ asidi beta oksidasyonu bozulmuştur. Organizma, metabolize edilemeyen salisilatların toksik etkilerine maruz kalır.

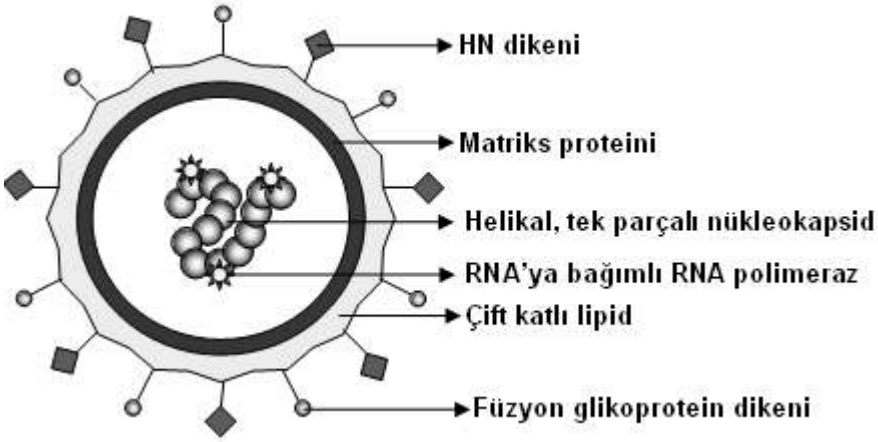
- **Tedavi ve korunma:**
  - İnfluenza A virüsü infeksiyonunun tedavisinde ve ayrıca aşı uygulanamayan bireylerde profilaksi amacı ile kullanılan **amantadin** ve daha az yan etkili ve daha üstün antiviral etkinliğe sahip türevi **rimantadin** oldukça başarılıdır (%70).
  - Esasen birer siyalik asit analoğu olan **zanamivir** ve **oseltamivir**, viral nöraminidaza bağlanarak bu enzimin aktivitesini bozar. Böylece konaktan serbestleşemeyen virüsler hücre yüzeyinde birikirler. Nöraminidaz inhibitörleri, A ve B tipine etkilidirler.
  - Hastalıktan korunmak için günümüzde **inaktif aşılar** kullanılmaktadır. Aşının içinde; insan için önemli iki A tipi (H1N1 ve H3N2) ve ek olarak B tipi virüs H ve N antijenleri bulunur.

GRİP AŞISI MUTLAK ENDİKASYONLARI
• Sağlıklı da olsa 65 (en iyisi 50) yaşın üzerindekiler • HIV infeksiyonlular dahil immün sistem defekti olan • İmmünsüpressif tedavi uygulanan tüm hastalar • Uzun süreli aspirin tedavisi alan çocuklar ve genç erişkinler • Asplenikler • Diyabet, KOAH, böbrek yetmezliği gibi kronik hastalığı olanlar • Alkolik sirozlular

KANATLI (AVIAN) İNFLUENZA A VİRÜSLERİ

- **Kuş gribi (tavuk vebası)** salgınından sorumlu etken, göçmen kuşlarda ve kümes hayvanları gibi kanatlılarda hastalık etkeni olarak yıllardır bilinen influenza A virüslerinin, H5N1 alt tipidir.
- İnsanlara kanatlı dışkı ve solunum sekresyonları ile direkt temas yoluyla veya diğer evcil hayvanların mekanik taşıyıcılığı ile bulaşır.
- İnsanlarda grip benzeri semptomlarla seyredebildiği gibi, ciddi alt solunum yolu infeksiyonları ve ARDS ile ölüme neden olabilir.

PARAMİKSOVİRÜS AİLESİ

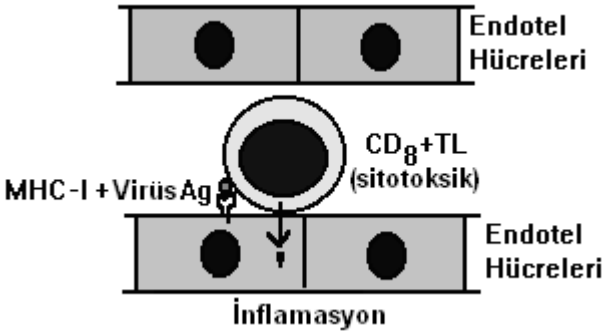


KABAKULAK (MUMPS) VİRÜSÜ

- Solunum sekresyonları ile bulaşır. İlkin üst solunum yolu epitelinde replike olur. Sonra viremi ile ulaştığı salgı bezlerinde inflamasyona yol açar.
- Çoğu olguda parotis tutulsa da viremi ile, bazen parotit dahi gelişmeksizin, diğer salgı bezlerinde (testis, meninks, pankreas, epididim, tiroid, ovaryum gibi) infeksiyona yol açabilir.
- **Klinik özellikler:**
  - Prodromal **dönem:** Nonspesifiktir; düşük düzeyli ateş, iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı vardır.
  - Parotit
  - Diğer glandların tutulumu: Parotit ile birlikte veya ilk hafta içinde epididimo-orşit, aseptik menenjit, pankreatit ve artrit gelişebilir. Bazen serebellum da tutulur ve ensefalit bulguları ortaya çıkabilir.
  - MMR aşılamasının yaygın olarak yapıldığı ülkelerde en sık viral menenjit etkeni enterovirüslerdir (kokzaki, ekovirüs).
- **Komplikasyonlar:**
  - İlk üç ayındaki gebede geçirilen kabakulak, intrauterin fetal ölüm riskini artırır; düşük doğum ağırlığına neden olabilir. Herhangi bir konjenital anomaliye yol açmaz.
  - Tek taraflı **sensörinöral sağırlık** ve **endokardiyal fibroelastoz** gelişimine neden olabilir.
- **İmmünite:**
  - Hastalığı bir kez geçiren bir daha hastalanmaz.
  - Eğer bu bireylerde bir kez daha parotit gelişmiş ise etken; parainfluenza virüsü, CMV, HIV, Coxsackie A virüsü gibi parotite neden olabilen diğer virüslere ya da başta Staphylococcus aureus olmak üzere aerop ya da Bacteroides türleri, anaerop koklar gibi anaerop bakteriler nedeniyle gelişmiş olabilir.

KIZAMIK (RUBEOLA) VİRÜSÜ

- Zarftan dışa doğru 10-15 nm uzunluğunda iki tip glikoprotein (peplomer) uzanır. Birincisi hemaglütinin (H), diğeri ise füzyon (F) glikoproteinidir. Nöraminidaz dikenleri bulunmaz.
- F proteini aracılığı ile konak hücrelerde füzyona neden olur → Dev hücre (Warthin-Finkeldey hücreleri).
- Viremi sırasında **monositleri** kullanır.
- Solunum sistemi mukozalarında bulunan **siliyer aktiviteyi** bozar → Otitis media ve pnömoni gelişimi.
- Kızamıkta görülen cilt döküntüleri immünolojiktir, CTL etkisiyle oluşur ve **makülopapüler**dir.



- **Malnütrisyonlu veya HIV infeksiyonlu çocuklar:** Raş gelişmez. Oldukça ağırdır; yaşamı tehdit eder.
- **Klinik özellikler:**
  1. Prodrom dönemi: Ateş, 3"c" belirtileri [cough (öksürük), coryza (nezle) ve conjunctivitis (konjunktivit)].
  2. Enantem dönemi: Koplik lekeleri.
  3. Ekzantem dönemi: Kulak arkası veya yüzden başlayan, sonra gövde ve ekstremite cildine yayılan ve birleşmeye meyleden tipik makülopapüler döküntüler görülür.
- **Komplikasyonlar:**
  - **Respiratuvar komplikasyonlar:** En sık → Otitis media. Başlıca etkenler pnömokoklar, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis gibi farinks florası bakterileridir.
  - İkinci sık komplikasyon bakteriyel ve/veya kızamık virüsü tarafından oluşturulan (dev hücreli) pnömonilerdir.
- **Merkez sinir sistemi komplikasyonları:**
  - Akut ensefalit, ensefalomiyelit
  - Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE): Anneden geçen ve kanında koruyucu düzeyin altında IgG bulunan ilk yaş (6 ay-2 yaş) içinde geçirenlerde görülür. Virüs beyin hücrelerine saklanır. Bunun garantilenmesi için viral genomda, virüsün hücre dışına çıkmasını sağlayan **M (matriks) proteinini kodlayan gen silinir**. Beyin hücrelerinin içinde M proteinsiz (measles-like) yeni birçok virüs proteini replike olmaya başlar. İnfekte hücreler zaman içerisinde tahrip olur. Bu olgularda, BOS ve kanda M proteini hariç diğer antijenik yapılara karşı antikorlar sentezlenir.
  - Malnütrisyonlu, HIV infeksiyonlu veya immünsüpresse çocuklarda dev hücreli (Hecht's) pnömoni ve subakut (inklüzyonlu) kızamık ensefaliti tabloları görülür. Bu olgularda döküntü de gelişmez, fataldir.
  - Gebelerde normalden daha ağır seyreder. Konjenital anomalilere yol açmaz. Spontan abortus, intrauterin ölüm ve prematüre doğum riskini artırır.
- **Korunma:**
  - Temas sonrası altı gün içinde **standart immünglobülin,** IM olarak uygulanmalıdır.
  - Bulaş sonrası ilk üç gün içinde aşı uygulanması halinde, çabuk korunma sağlanabilir.
  - Çocuklar; 12-15. aylarda bir kez ve 4-6. yaşlarda (tercihen MMR) ikinci kez olmak üzere en az iki kez aşılanmalıdır. Özellikle sağlık personeli adaylarına, kalabalık yurtlarda yaşayan öğrencilere, kışlalarda bir arada yaşayacak askerlere de bir doz MMR aşısı daha uygulanması önerilir.
- HIV infeksiyonu hariç hücresel immünite defekti bulunanlara ve gebelere canlı kızamık aşısı yapılamaz.

PARAİNFLUENZA VİRÜSÜ

- Virüs, sadece alt ve üst solunum yolu epitel hücrelerinde replike olabilir, viremiye neden olmaz.
- Beş yaşın altındaki küçük çocuklarda **en sık krup** (laringotrakeobronşit) etkenidir. Bronşiyolit ve pnömonilere de yol açar. Erişkinlerde ise soğuk algınlığına, bronşit, nezle ve parotitlere neden olur.

RESPİRATUVAR SİNSİSYAL VİRÜS (RSV)

- Respiratuvar sinsisyal virüs, infantlarda görülen en sık fatal alt solunum yolu infeksiyonu nedenidir.
- Zarflarında **hemaglütinin ve nöraminidaz bulunmaz**. Füzyon glikoproteini ile konak hücrelerini birbirine yapıştırır, sinsisya gelişimine neden olur.
- **Bir yaş altı çocuklardaki** bronşiyolitlerin yarısı, pnömonilerin ise 1/4'ü bu virüse bağlıdır.
- Bir yaş altı çocukların başta gelen hastaneye yatış gerekçesidir.
- İnfeksiyon sadece solunum yolunu ilgilendirir. Virüsün viremi yapma özelliği bulunmaz.

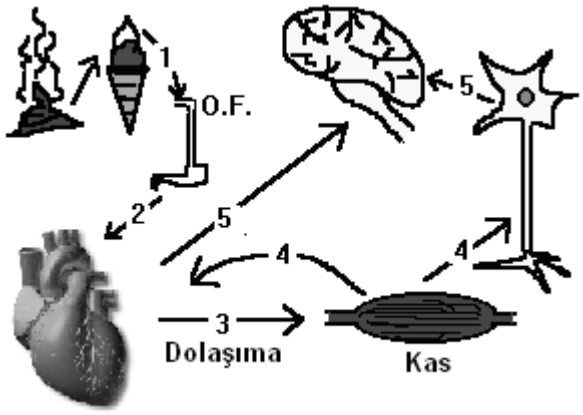
VİREMİYE NEDEN OLMAYAN VİRÜSLER
• Parainflueza virüsü • Respiratuvar sinsisyal virüs • Rinovirüs • Rotavirüs • Kuduz virüsü (varsa da belirleyici değil)

- Viral zarftaki **G proteini** aracılığıyla solunum yolu hücrelerini infekte eder.
- Alt solunum yollarındaki obstrüksiyonun ve gelişen mukus tıkaçlarının oluşmasında virüse karşı gelişen IgE'lerin rolü olduğu görüşü hakimdir. Mukozada spesifik IgE-RSV immün kompleksleri birikir. Bunun sonucunda çabuk tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu (**allerjik bronşiyolit**) gelişir.
- Astım etiyolojisinde adı geçmektedir.
- Zamanla sentezlenen **IgA** antikorları RSV infeksiyon sıklığını azaltabilmektedir. Bununla birlikte, gelişen immünite kalıcı değildir. Tekrarlı infeksiyonlar sıktır.
- **İnfantlarda:**
  - En sık görülen klinik tablo **bronşiyolittir**. Bu tablolar sıklıkla **otitis media** ile komplikedir.
  - **Apne**, çok karşılaşılan akut komplikasyonlardan biridir.
- **Büyük çocuklarda ve erişkinlerde:**
  - Üst solunum yolu infeksiyonlarına ve influenza gibi diğer virüslerle gelişenlere oranla daha uzun süreli ve hastayı daha çok etkileyen soğuk algınlığı tablolarına yol açar.
  - Toplumdan edinilmiş erişkin pnömonilerinde de sık görülen bir viral etkendir.
- **İnfantlardaki** alt solunum yolu infeksiyonlarında 8-24 saat süre ile ribavirin inhalasyonu önerilir.
- Yirmidört aydan küçük, kronik akciğer hastası veya gebeliğin 28. haftasından önce doğmuş olan yüksek riskli bebeklere RSV intravenöz immünglobülin (İVİG) ile pasif immünizasyon önerilir. Bu uygulama ile hastaneye yatış oranları oldukça düşürülebilmiştir.
- RSV zarfındaki F proteinine karşı geliştirilen monoklonal antikor preparatları (**polivizumab**) İVİG'den daha güvenlidir. Ayda bir IM yoldan uygulanırsa hem hastaneye yatışı azalttığı hem de yüksek riskli infantların profilaksisinde etkili olduğu görülmüştür.

PİKORNAVİRÜS AİLESİ

Enterovirüsler	Heparnavirüs	Rinovirüs
Poliovirus	Hepatit A virüsü	
Kokzaki virüs		
Ekovirüs		
Diğer enterovirüsler (tip 68, 70, 71)		

POLİOVİRÜS



- Asemptomatik inaparan (belirtisiz) infeksiyon (%90)
- Abortif poliomiyelit (minör hastalık, %5)
- Non-paralitik poliomiyelit (aseptik menenjit, %1-2)
- Paralitik poliomiyelit (majör hastalık, %0.1-2.0)

KOKZAKİ (COXSACKIE) VİRÜS

KOKZAKİ VİRÜSLERİNİN NEDEN OLDUĞU HASTALIK TABLOLARI		
Kokzaki A	**Kokzaki B**	**Kokzaki A ve B**
Herpanjina	Plörodini	Aseptik menenjit
El-ayak-ağız hastalığı	Miyokardit	Üst solunum yolu infeksiyonu
Akut hemorajik konjunktivit	Perikardit	Hepatit

- **Miyokard ve perikard infeksiyonları:** Viral miyokarditlerin en sık etkeni, Kokzaki B virüsüdür. Birden gelişen kalp yetmezliği, taşikardi, kardiyomegali, hepatomegali ve siyanoz ile karakterizedir. İnfantlar tehdit altındadır. Mortalitesi yüksektir.
- **Diabetes mellitus:** Kokzaki B4 ve bazı diğer enterovirüslerce oluşturulan pankreatit, insüline bağımlı (Tip I) diyabet nedenidir.

EKOVİRÜS

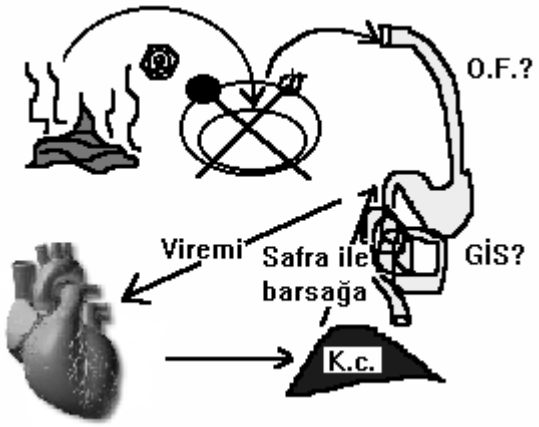
Soğuk algınlığı, üst solunum yolu infeksiyonları, konjunktivit, çocuk ishalleri gibi hastalıklara neden olabilir. Özellikle yaz aylarında fazla görülmek üzere, **aseptik menenjitlerin** başta gelen etkenidir.

DİĞER ENTEROVİRÜSLER

- Enterovirüs tip 70 → Akut hemorajik konjunktivitlerin ana nedenidir.

HEPATİT A VİRÜSÜ (ESKİ ENTEROVİRÜS 72)

- Tüm dünyada tek bir serotipi bulunur.
- Doku kültüründe üretilebilir.
- Klor, mikrodalga, UV ışını ve formalin ile inaktive edilebilir. Isı, eter ve pH 1 mide asidine dirençlidir.
- Klor düzeyi yetersiz şehir suyu ve deniz suyunda 3-10 ay yaşayabilir, deniz kabukluları ile bulaştırılabilir.



- Çocukların 1/10'unda, erişkinlerin ise 2/3'ünde ikterik seyreder. Gribe benzer bir tablo sergileyebilir.
- Olgularda üç aya varabilen kolestaz gelişebilir.
- HAV nedenli hepatitlerin %3-20'sinde, ilk hastalık iyileştikten 1-4 ay kadar sonra IgM pozitifliği ve total antikor artışı ile ispat edilebilen relapslar görülebilir. Bunlarda tam şifa kuraldır.
- Yaş arttıkça fulminans riski ve mortalite önemli düzeyde artar.
- Bulaştan sonraki iki hafta içinde IM olarak verilen standart immünglobülin preparatları %90 koruyucudur.

RİNOVİRÜS

- Başta gelen **soğuk algınlığı** ve hafif seyirli üst solunum yolu infeksiyonu etkenidir.
- Virüs optimum olarak 37^0C ısının altında (33^0C) üreyebilir. Bu nedenle virüs, ısının daha düşük olduğu konjunktiva ve nazal bölgede replike olur.
- Mide asidine dayanıklı olmadığı için, Enterovirüslerin aksine GİS'te replike olamaz.
- Kış aylarında infeksiyon sıklığı fazladır. Virüsün bulaştığı epitel hücresinden histamin ve bradikinin salınımı gerçekleşir. Bu nedenle **nezle** en sık belirtidir.

KALİSİVİRÜS AİLESİ (NOROVİRÜS)

HEPATİT E VİRÜSÜ

- Zarfsız, pozitif RNA'lı bir virüstür.
- Hepatit E Virüsü, HAV gibi kontamine besinlerle ve özellikle de **su yolu ile** oral yoldan bulaşır.
- HEV infeksiyonu, asla kronikleşmez.
- Mortalitesi HAV'dan 10 kat daha fazladır (%1-2).
- **Gebelerde** infeksiyon daha ağır seyreder, özellikle üçüncü üç ayda mortalite %25 gibi oldukça yüksektir.

NORWALK VİRÜSÜ

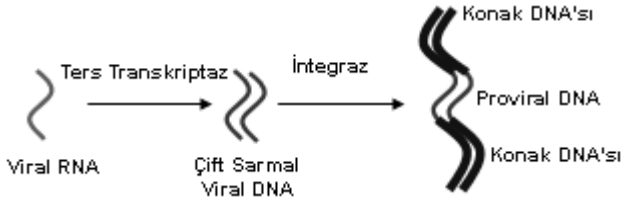
- Kamp ishal salgınlarına yol açan bir virüstür.
- Fekal-oral yolla bulaşır. İshal, bulantı ve kusma ile seyreden klinik tablo bir günde kendiliğinden sonlanır.
- Bazı ishal salgınlarında bu virüse benzemekle birlikte, antijeniteleri farklı pek çok virüs tanımlanmış ve klinik tablolar açısından da benzerlik bulunduğu için bu virüslere **Norwalk-like ajanlar** ismi verilmiştir. Önemli farklılıkları, çiğ yenmiş midye ve istiridye gibi **kabuklu deniz hayvanları** ile bulaşmalarıdır.

REOVİRÜS AİLESİ

ROTAVİRÜS

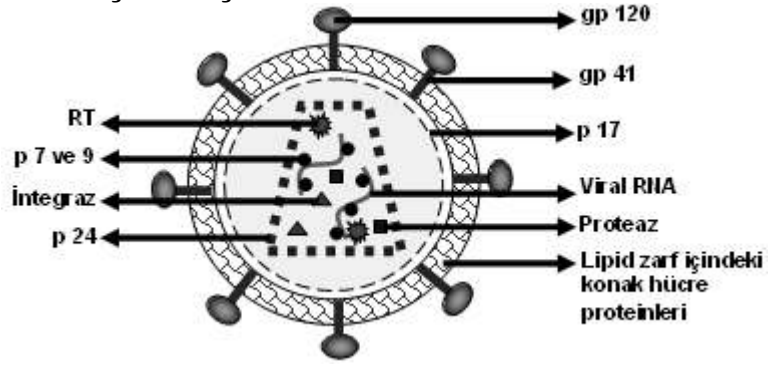
- 6 ay-2 yaş ishallerine yol açan en sık (%50) etkendir.
- Çift kapsidli, zarfsız, **tekerlek** görünümünde bir virüstür.
- Genomları 10-12 (ort. 11) segmentten oluşur, çift sarmal RNA içerir; çift sarmal RNA içeren tek virüstür. Negatif polaritelidir, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi bulundurur.
- Isıtmaya, asite, etere ve ortam temizliğinde kullanılan rutin ev dezenfektanlarına dayanıklıdır. Klora ise duyarlıdır. Mide asiditesinden etkilenmez.
- Rotavirüs, birçok hayvanda ve insanda hastalık tablolarına neden olabilir. Daha çok **kış aylarında** hastalıklara yol açar. Virüs, cansız ortamlarda (oyuncaklarda) haftalarca, aylarca infektivitesini korur. İshalin başlangıç günlerinde virüs saçılımı en fazladır.
- Rotavirüs monotropik bir virüstür. İnsanda sadece **gastrointestinal hücrelerde** replike olabilir, viremiye neden olmaz.
- Virüs, fekal-oral yolla alındıktan sonra ince barsağın erişkin epitel hücreleri içinde replike olarak bunların transport mekanizmalarını bozar → Villuslar atrofiye olur → **Ozmotik ishal**.
- İmmünite özellikle IgA izotipindeki antikorların gelişimine bağlıdır. Anne sütü, kolostrum ve kısmen de inek sütü anti-rotavirüs antikorları içerdiği için pasif olarak infantları bir ölçüde korumaktadır.
- Oral aşıları kullanılmaktadır.

RETROVİRÜS AİLESİ



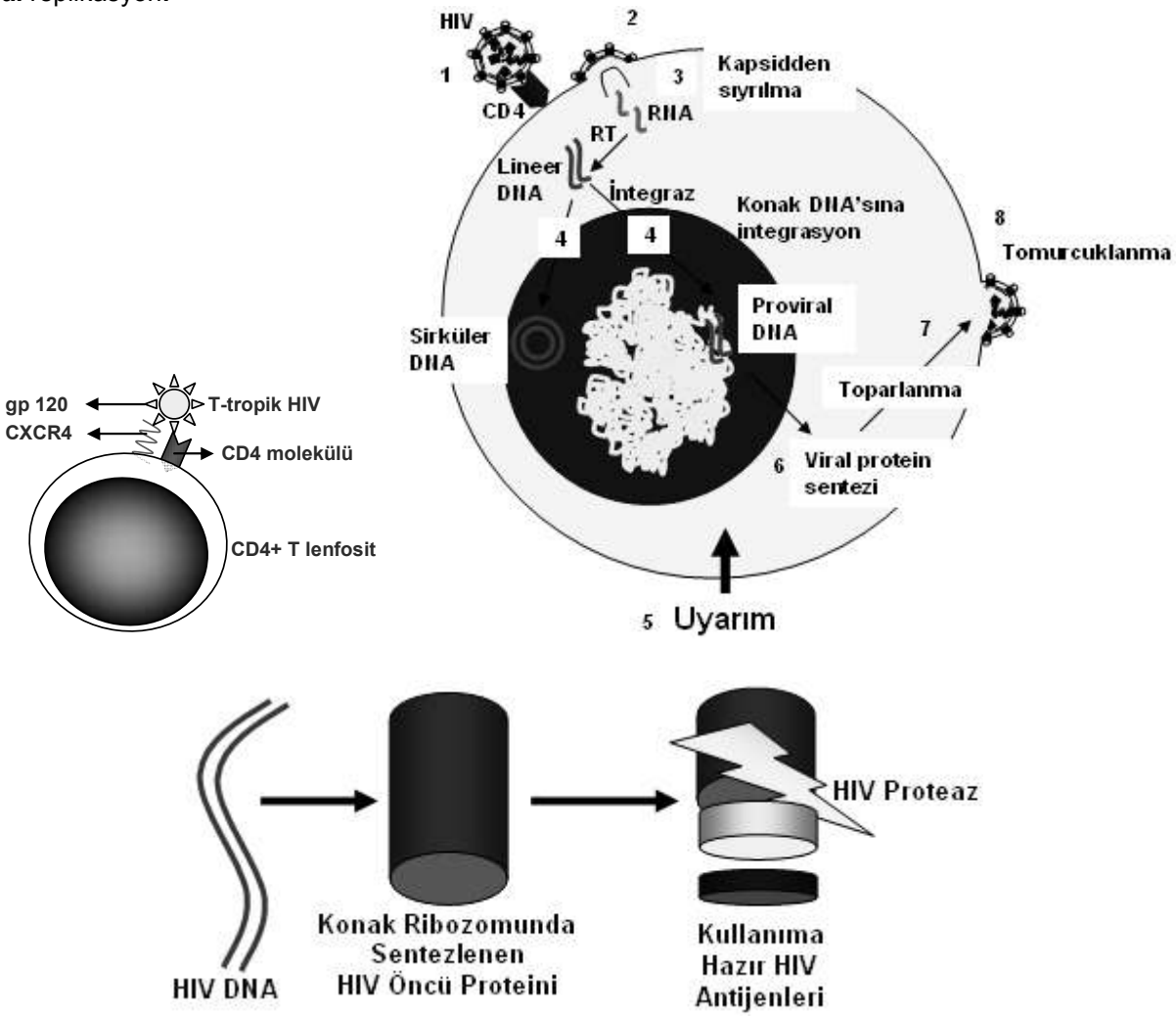
1. **Oncovirinae alt ailesi:**
   - İnsan T hücresi lenfotropik virüsü-I (HTLV-I): Erişkin T hücreli lösemi virüsüdür.
   - İnsan T hücresi lenfotropik virüsü-II (HTLV-II): Saçlı hücreli lösemi virüsüdür.
2. **Lentivirinae alt ailesi:** İnsan immün yetmezlik virüsü 1 ve 2 (HIV-1, HIV-2; HTLV-III, HTLV-IV).

İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ 1 VE 2 (EDİNİLMİŞ BAĞIŞIKLIK YETMEZLİĞİ SENDROMU-AIDS)

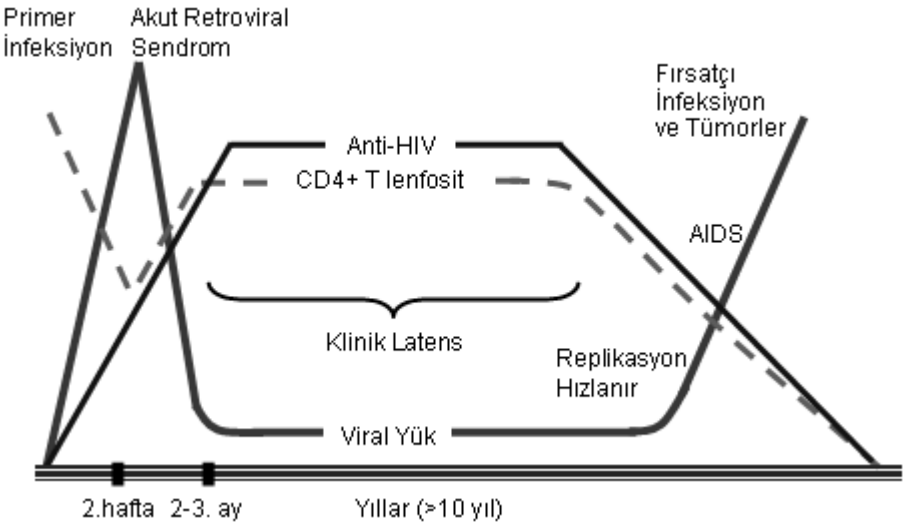


1. **gag geni:** Protein 55 (p55) denen öncü kor polipeptidini kodlar. Bu öncü protein **HIV proteaz** enzimi (protein-10, p 10) etkinliği ile kırılınca, viral RNA'yı saran kor antijenleri (p 7 ve p 9), matriks proteini (p 17) ve kapsid (p 24) proteinleri oluşturulmuş olur.
2. **pol geni:** Viral proteaz, integraz ve RNA'ya bağımlı DNA polimeraz (RT) enzimini kodlar.
3. **env geni:** Neredeyse her izolatta farklı moleküler yapıda, değişken bir gendir. Glikoprotein 160 (gp 160) öncü proteinini kodlar. Konak proteaz enzimleri ile dikensi çıkıntılara (gp 120) ve transmembran proteinine (gp 41) bölünür.

- **Viral** replikasyon**:**



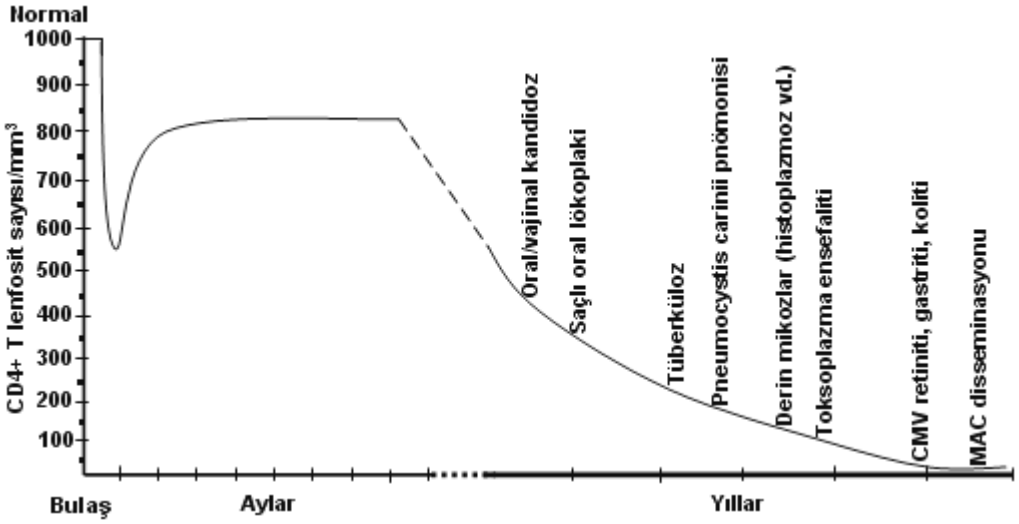
- **Hedef hücre ölümü:**
  2. Tomurcuklanma sonucunda sitoplazmik membran permeabilitesinde artış.
  3. Otofüzyon, sitoplazmada balon formasyonu ve sinsisya oluşumu: Bu olayda CD4+ T lenfositlerdeki CD4 moleküllerinin ve CXCR4 reseptörlerinin rolü vardır. Bunların bulunmadığı hücrelerde otofüzyon ve sinsisya gelişimi olamaz.
  4. Virüsün direkt sitopatik etkisi.
  5. CD8+ T lenfosit ve NK hücrelerin sitolitik etkisi: HIV ile infekte hücrelerde MHC class II antijenlerinde fenotipik değişiklikler gelişir. İnfekte konak hücreler, sağlam sitolitik hücreler tarafından yabancı olarak algılanır ve öldürülür.
- **T lenfosit sayısındaki değişimler:** CD4/CD8 oranı 1.0 ve altında bulunur.



- **Kötü tablo delilleri:**
  1. Yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokin (TNF-α, IL-1β, IL-6) düzeyleri.
  2. Yüksek düzeyde β2 mikroglobülin ve neopterin.
  3. Yüksek düzeyde p 24 antijeni.
  4. Tüketim nedeniyle düşük düzeyde anti-p 24.

Klinik özellikler:

- **Kategori A:** Asemptomatik ve klinik-latent dönem tablolarını kapsar.
  - Akut retroviral sendrom (akut, primer HIV infeksiyonu)
  - Asemptomatik infeksiyon
  - Persistan jeneralize LAP (PGL)
- **Kategori B:** Semptomatik HIV infeksiyonu tablolarıdır. Bu dönemdeki başlıca tablolar şunlardır:
  - Basiler anjiyomatöz
  - Oral ve tekrarlı vulvovajinal kandidoz: Görülmesi sürpriz olmayan bölgelerdeki kandidozlardır. Bir aydan fazla sürer ve/veya tekrarlar.
  - Zona
  - Listeriyoz
  - AIDS'e ilerleme semptomları: Tedavisiz hastalarda 38.5^{0}C inatçı ateş, bir aydan uzun süreli ishal, kilo kaybı ve LAP belirlenmesi, önemli AIDS'e ilerleme bulgularıdır. Bu geçiş dönemi tablosuna AIDS ile ilişkili kompleks (ARC) adı verilmiştir.
  - Saçlı oral lökoplaki: EBV nedenlidir, ARC gibi geçiş dönemi patolojisidir.
- **Kategori C:** Serolojik kanıt bilinsin ya da bilinmesin, AIDS'i düşündürmesi gereken (**indikatör**) patolojiler şunlardır:
  - Tüberküloz: En sık olarak akciğerde gelişir.
  - Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP): Önceleri AIDS'de görülen en sık infeksiyon olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde yüksek etkinlikteki anti-retroviral tedavi ve ko-trimoksazol profilaksisi uygulamaları sonucunda bu tabloda belirgin bir azalma sağlanmıştır.



- Bakteriyel pnömoniler: AIDS olgularında PCP'den daha fazla görülmeye başlamıştır. En sık etken Streptococcus pneumoniae'dir.
- Kaposi sarkomu: En sık malignitedir. Homoseksüellerde çok fazla görülür.
- Non-Hodgkin lenfomalar: Merkez sinir sisteminde fazladır. AIDS'te gelişen 2. en sık malignitedir.
- Primer beyin lenfoması: Çocuklarda en sık tümördür.
- İnvazif serviks kanseri
- Mukokutanöz kandidoz: Gelişmesi sürpriz olarak karşılanan ciddi kandidoz tablolarıdır. Görülme sıklığı çok fazla (%20-40) olan endojen bir mantar hastalığıdır. Özofajit, trakeit, bronşit gibi derin kandidozlar çok önemli AIDS delilleridir.
- Ekstrapulmoner kriptokokkoz: AIDS'te gelişen en sık ekzojen fungal infeksiyondur. Tüm olguların %10-30'unda gelişir. En çok merkez sinir sistemini tutar.
- Asperjilloz: En sık fungal akciğer infeksiyonudur.
- Diğer ciddi mikozlar: Yaygın ve ekstrapulmoner histoplazmoz ve koksidioidomikoz görülebilir.
- HIV ensefalopatisi: Beyne yerleşmiş infekte mikroglial hücreler inflamatuvar faktörler salgılarlar ve zamanla canlılıklarını yitirerek ensefalopati gelişiminde rol üstlenirler (AIDS demans kompleksi). Progressif demans ile seyreden AIDS demans kompleksi tanımlanmıştır. Bu durumda hastada ek olarak davranış değişiklikleri, kognitif anomaliler ve motor disfonksiyonlar görülür.
- Serebral toksoplazmoz: AIDS'te en sık protozoon infeksiyonudur.
- Kriptosporyoz: Kanlı, ağır seyirli, kronik ishal tarzındadır. AIDS'te en sık kronik ishal etkenidir.
- İzosporyoz: AIDS'te ikinci sık kronik ishal etkenidir.
- Erime sendromu: Süregen kilo kaybı ile tükenme halidir.
- İnatçı CMV (retinit, gastrit, özofajit ve kolit) ve HSV infeksiyonları (ülserler, bronşit, pnömoni ve özofajit). Terminal dönem hastalığıdır.
- Mikobakteriyoz: %25-35 olguda gelişir. Dissemine hastalık tarzındadır. CD4+ T lenfosit sayısı 50/mm^3 altında olan hastalarda sıktır. Olguların >%95'inde etken Mycobacterium avium-complex'tir. Terminal dönem hastalığıdır.

- **HIV infeksiyonu/AIDS ile ilişkili maligniteler:**
  - Kaposi sarkomu (**en sık**)
  - Non-Hodgkin lenfomalar (2.sık)

- Hodgkin lenfoma
- Akciğer kanseri
- Primer beyin lenfoması
- Oral, rektal, testiküler ve dermal kanserler

- **Tanı:**
  1. **Antijen belirleme:** Real time PCR (RT-PCR) ve hibridizasyon teknikleri ile viral RNA ve DNA kalitatif ve kantitatif (viral yük) olarak araştırılabilir.
  2. **Kültür:** Altın standart, virüs izolasyonudur.
  3. **Antikor belirleme:**
     - ✓ Tarama testleri: İki farklı firmaya ait EIA kiti ile anti-HIV araştırılır.
     - ✓ Doğrulama testleri: Western Blotting ile çeşitli viral antijenlere karşı antikorlar aranır. Western Blotting ile en azından p 24, gp 41 ve gp 120'ye karşı antikorlar araştırılır (CDC kriterleri).
  4. **Diğer tetkikler:** İmmünite durumunu ortaya koyan CD4+ T lenfosit ve diğer lenfosit tiplerinin sayımı, immündüzenleyici ve proinflamatuvar sitokinler, β2 mikroglobülin, neopterin gibi progresyonu değerlendirmede yardımcı belirteçler de kullanılmaktadır.
- **Tedavi endikasyonları:**

HIV İNFEKSİYONU/AIDS TEDAVİ ENDİKASYONLARI			
CD4 + T lenfosit (n)	**Kategori A**	**Kategori B**	**Kategori C**
> 500/mm^3	A1 (*)	B1 (*)	**C1 (**)**
200-499/mm^3	A2 (**)	B2 (**)	**C2 (**)**
< 200/mm^3	**A3 (**)**	**B3 (**)**	**C3 (**)**

(*) Viral yük > 5.000 kopya/mL ise tedaviye alınır
(**) Viral yük ne olursa olsun tedaviye alınır
Koyu bölge: AIDS tanımına uyan hastalardır. Hangi klinik evrede olursa olsun, CD4 + T lenfosit sayısı <200/mm^3 olanlar AIDS'e ilerlemiş olarak kabul edilir.

- **Antiretroviral tedavi:**
  a) **Nükleozid RT inhibitörleri:** Tedavide üçlü kombinasyonlar kullanılmalıdır: AZT+lamivudin+proteaz inhibitörü, AZT+ddI+proteaz inhibitörü ve AZT+ddC+ proteaz inhibitörüdür.
  b) **Non-nükleozid RT inhibitörleri:** HIV-1 RT enzimine direkt olarak bağlanırlar ve enzimin üç boyutlu yapısını bozarlar. Bu gruptaki başlıca ilaçlar **nevirapindir**.
  c) **Viral proteaz inhibitörleri:** Indinavir, sakinavir, ritonavir, nelfinavir ve lopinavir bu amaçla en çok kullanılan ilaçlardır.

HAART
2 NRTI veya
1 NRTI + 1 NNRTI
+
1 Proteaz inhibitörü

d) **Füzyon inhibitörü:** Enfuvirtid, HIV-1 infeksiyonu tedavisinde kullanılan injektabl bir preparattır. HIV-1'in zarf glikoproteinlerinden gp41'e bağlanarak, virüsün konak hücreye füzyonunu önler. Sadece rutin kullanımdaki diğer preparatlara rağmen viral replikasyonun sürdüğü olgularda kullanımı onaylanmıştır.

- **Temas sonrası profilaksi:** Mesleki parenteral temas, perinatal bulaş, olası seksüel temas ya da ortak injektör kullanımı gibi durumlarda anti-retroviral tedavi uygulanır. AZT ve Lamivudin kullanılır.
- **İnfekte gebeler:**
  - Sezaryen ile doğurtulunca yenidoğana vertikal bulaş kısmen önlenebilir.
  - Daha önce tedavi altında bulunmayan HIV-1 infeksiyonlu anneye travay sırasında, yenidoğana ise ilk 48 saat içinde tek doz **nevirapin** uygulaması da oldukça etkilidir. Doğum sonrasında bebekte en azından altı hafta AZT tedavisi sürdürülmelidir. Mümkün ise bebek anne sütü ile beslenmemelidir.

TOGAVİRÜS AİLESİ

KIZAMIKÇIK (RUBELLA) VİRÜSÜ

- Zarflıdır ve ikazohedral simetrili bir kapside sahiptir.
- Solunum damlacıkları ile bulaşır. Üst solunum yolu mukozalarında ve lenf nodlarında ilk replikasyonunu tamamladıktan sonra viremi yapar. Cilt, eklem ve plasenta gibi doku ve organlara ulaşır.
- Döküntülü viral infeksiyonların en hafifidir.
- Klinik tablolardan, virüse karşı gelişen immün yanıt sorumludur.
- **Çocuklarda;**
  - Pembe-kırmızı renkli, seyrek makülopapüler döküntüler yüzden ve boyundan başlar.
  - Tonsillit olmaksızın damakta peteşiyal döküntüler de görülür (**Forscheimer döküntüleri**).
  - Posterior servikal ve suboksipital bölgede çok iri, birleşme eğiliminde LAP (**Theodor belirtisi**) vardır.
- **Adelösan dönemde ve erişkinlerde;**
  - Klinik belirtilerin şiddeti ve komplikasyonları fazladır.
  - Özellikle kadınlarda fazla (>%30) olmak üzere eklem tutulumları (artralji, artrit, **Carpal-Tunnel sendromu**, tenosinovit vb.) dikkat çekicidir. İnterfalanjial el eklemleri, el bilekleri ve dizler en çok tutulan eklemlerdir. Eklem tutulumu, aşı uygulaması sonrasında görülebilirse de geçicidir.
- **Gebede;**
  - Virüs, ürediği dokunun çoğalmasını önler, mitozu durdurur; **konjenital organ anomalileri** bu nedenledir. Bu nedenle teratojenik infeksiyonların başında gelir.
  - Gebeliğin 1. ayında geçirilmiş ise %50 fötal anomali görülür.
  - Gebeliğin 2. ayında anomali şanssızlığı %20'ye iner.
  - Gebeliğin 3. ayından sonra anomali riski oldukça azalır.
  - Gebeliğin 18.haftasından sonraki bulaşlarda tehlike yoktur.

KONJENİTAL RUBELLA SENDROMU
1. Göz: **Katarakt**, mikroftalmi, glokom, pigmenter retinopati, iris hipoplazisi.
2. Kalp: **Patent ductus arteriosus (PDA)**, ASD, VSD, foramen ovale açıklığı, pulmoner stenoz, miyokardit.
3. Merkez sinir sistemi: Mental retardasyon, **ensefalit, mikrosefali,** hidrosefali, spastik kuadriparezi, **sensorinöral sağırlık** ve **progressif rubella panensefaliti** (>10 yaşta) görülür.
4. İntrauterin gelişme geriliği
5. Hepatit
6. Trombositopeni
7. Hepatosplenomegali
8. Pnömoni
9. Cilt döküntü ve kanamaları (kemik iliği problemleri)
10. İmmün yetmezlik tabloları
11. Diabetes mellitus (tip I, HLA DR3 varlığında fazla)
12. Diğer endokrinopatiler
13. Kemik anomalileri

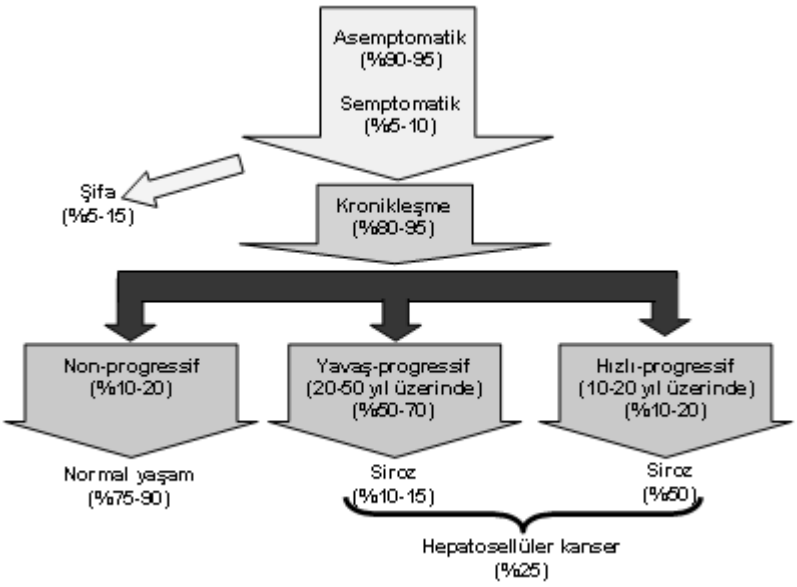
FLAVİVİRÜS AİLESİ

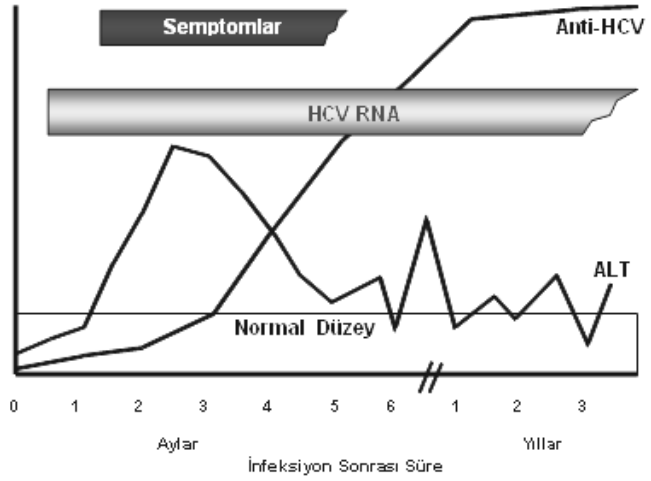
SARI HUMMA VİRÜSÜ

- Panotrop bir virüstür. Aedes sivrisineklerince bulaştırılır.
- Salgın tehdidinde, **gebelere** uygulanabilir tek canlı aşıdır.

HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV)

- Lipid zarflı, (+) RNA'lı, kloroforma duyarlı bir virüstür.
- Viral genomun replikasyonu, yanlışı düzeltici etkinlikten yoksundur → Mutasyonlar → Türümsüler.
- Ana bulaş yolu **kan ve kan ürünlerinin** transfüzyonudur. Hepatit C açısından en yüksek risk grupları; IV ilaç bağımlıları, hemofili hastaları, transplant alıcıları ve hemodiyaliz hastalarıdır. İntravenöz immünglobülin (IVIG) preparatları, diğer hiçbir virüsün bulaşına neden olmazken, geçmiş yıllarda HCV'nin bu yolla bulaşabildiğine tanık olunmuştur.





- Kronik olgularda karaciğer ultrasonografisinde karaciğer steatozu görülür.
- HSK gelişim riski HCV'de HBV'ye göre daha fazladır.
- En sık gelişen karaciğer dışı otoimmün patoloji, **kriyoglobülinemidir** (esansiyel mikst tipte). Kronik hepatit C nedenli siroz olgularının %50'sinde saptanır. HCV infeksiyonu, esansiyel mikst kriyoglobülinemi gelişiminin ana nedenidir.
- Tiroidit, mezanjiyoproliferatif glomerülonefrit, trombositopeni, aplastik anemi, porphyria cutanea tarda, PAN ve agranülositoz gibi komplikasyonlar görülebilir.
- **Tedavi:** Akut ve kronik olguların tedavisinde IFN-α ve ribavirin kombinasyonu kullanılmış ve kısmen başarılı sonuçlar alınmıştır. IFN-α'nın, polietilen glukol (PEG) eklenerek moleküler yapısı büyütülmüş ve **PEGylated** IFN-α preparatları (PEG-IFN-α2a ve 2b) elde edilmiştir. Böylece proteolize dirençli hale getirilmiş, yarı ömürleri de klasik olanlara (6-9 saat) göre uzatılmıştır (40-96 saat).

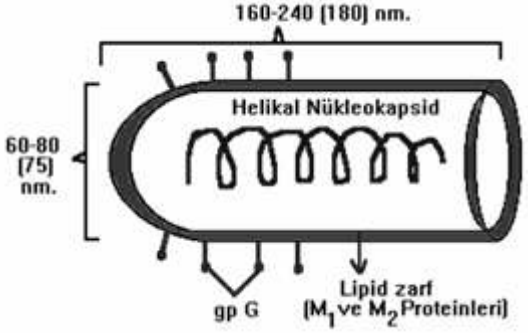
BUNYAVİRÜS AİLESİ

KIRIM-KONGO HEMORAJİK ATEŞİ

- İnsan ve hayvanlara kenelerle bulaştırılan bir Nairovirüs infeksiyonudur.
- Hastalık kene ısırmasından 1-3 gün, infekte insan veya hayvan sekresyonlarına temastan 5-6 gün sonra yüksek ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve yaygın miyalji ile başlar.
- Hastalığın ağır formunda akut ikterik hepatit, koagülopati, yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), peteşiyal cilt döküntüleri ve ciddi visseral kanamalar görülebilir.
- Olgularda lökopeni ve ağır trombositopeni dikkat çekici düzeydedir. Etkinliği kanıtlanmamakla birlikte, ribavirin kullanımı önerilmektedir. Trombosit süspansiyonu tedavisi yaşam kurtarıcı olabilir. Tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen olguların %20-50'si kaybedilir.

RABDOVİRÜS AİLESİ

KUDUZ VİRÜSÜ (RABIESVİRÜS)



- Kuduz, nörotrop bir virüs olan rabiesvirüs tarafından oluşturulan akut, infeksiyöz, dönüşümsüz bir **ensefalittir**.
- Virüsün sinir dokuya ulaşması iki şekildedir. Virüs sayısı fazla ise sinir ucundan direkt olarak sinire girer ya da önce adalede replike olarak belirli sayıya ulaştıktan sonra sinire penetre olur.
- Virüsün adale dokuya girişinde, viral gpG ile kas hücresi **asetil kolin reseptörlerinin** etkileşimi söz konusudur.
- Virüs, motor sinirlere nöromusküler birleşkedeki motor akson terminalinden, sensoryal sinirlere ise sonlanma uçlarından girer.
- Sinire giren virüsler günde ortalama 2 cm hızla aksoplazmik yoldan ilerler. Spinal korda, oradan da merkez sinir sistemine ulaşır. Merkez sinir sistemindeki replikasyon sırasında konak hücresi sitoplazmasında nükleokapsid kalıntıları birikir (Negri cisimcikleri). Negri cisimcikleri, merkez sinir sisteminde en çok hipokampusun ammon boynuzunda, omurilikte ve serebellumda görülebilir.
- İnfeksiyon veya aşılanmaya bağlı olarak virüsün gpG antijenine karşı oluşan nötralizan antikorlar **Hızlı Floresan Fokus İnhibisyon Testi** (RFFIT) ile ölçülebilir.
- Bunun dışında, hastalığın erken dönemlerinde, enseden alınan saçlı deri örneğinde, saç follikülü çevresindeki sinirlerde kuduz antijenleri araştırılabilir (erken tanı).

KUDUZ PROFİLAKSİSİ

• Fare → Gerekmez.
• MSS'ye uzaklık önemlidir (2 cm/gün).
• Isırıklarda 0-3-7. günlerde aşı uygulanır.
  ➢ Hayvan 10. günde sağ → Aşılama durdurulur.
  ➢ Öldü → +14-28. günlerde de aşı uygulanır.
• 7. günde Ab (+), HRIG gereksizdir.
• Temas öncesi: 0-7-21/28 yapılır → Karşılaşma → 0-3. günlerde aşı uygulanır

TAÇVİRÜS AİLESİ (CORONAVIRIDAE)

- Solunum yolundan bulaşan diğer virüsler gibi bu virüsler de zarflıdır.
- Zarflarındaki topuz şeklindeki çıkıntılar nedeniyle bu ismi almıştır (**taç-virüs**).
- Akut seyirli, hafif üst solunum yolu infeksiyonlarına neden olurlar. Tüm üst solunum yolu infeksiyonlarının yaklaşık %20'sinden sorumludurlar.
- SARS-CoV, yeni tanımlanan SARS tablosuna yol açar.
  - ➢ Gribal infeksiyon gibi başlar.
  - ➢ Atipik pnömoni gelişir.
  - ➢ Yaşlı ve immünite sorunu olanlarda yapay solunum desteği gerektirecek şiddette akut solunum yetmezliğine ilerler.
  - ➢ Proteaz inhibitörleri ile kısmen iyi sonuçlar alınmıştır.

KAN VE DOKU PROTOZOONLARI

PLASMODIUM TÜRLERİ-SITMA

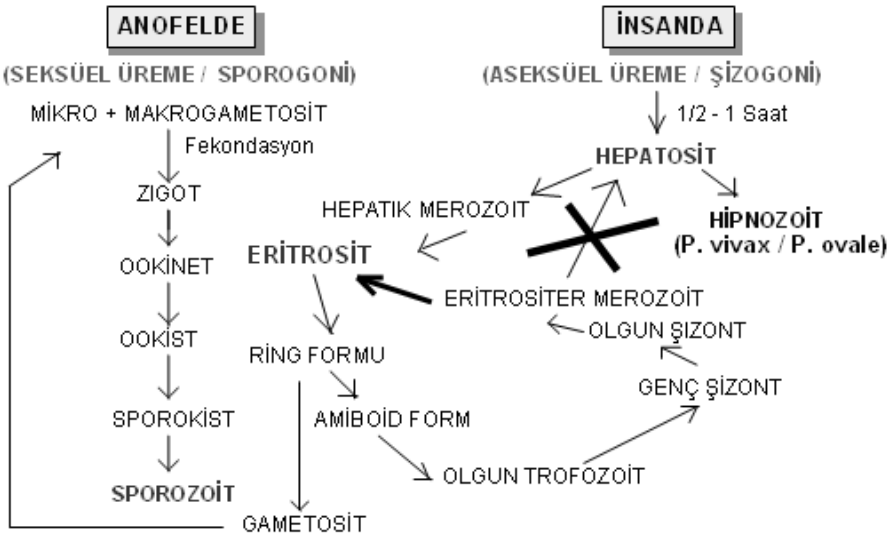
Etkenler:

1. Plasmodium vivax
2. Plasmodium ovale
3. Plasmodium malariae
4. Plasmodium falciparum

BÖLÜM-VI: PARAZİTOLOJİ

PROTOZOONLAR

PROTOZOONLARIN BULAŞ YOLLARI VE NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR		
BULAŞ YOLU	**PROTOZOON**	**YAPTIĞI HASTALIK**
Artropod	Plasmodium türleri	Sıtma (hepatit, eritrosit infeksiyonu)
	Babesia microti	Babesiyoz (eritrosit infeksiyonu, anemi)
	Leishmania donovani	Kala-Azar (RES işgali)
	Trypanosoma cruzi	Chagas (göz, GİS patolojisi, miyokardit)
Fekal-oral	Entamoeba histolytica	Amibiyaz (dizanteri, organ apseleri)
	Giardia intestinalis	Giardiyaz (duodenuma yerleşim, yağlı ishal)
	Cryptosporidium parvum	İmmün yetmezliklilerde kronik ishal
	Toxoplasma gondii (kedi dışkısı)	Doku-organ kistleri, AIDS'te ensefalit
	Balantidium coli	Nadiren kolit
Seksüel	Trichomonas vaginalis	Vajinit
Diğer	Naegleria fowlerii (havuz)	Kanlı-cerahatli menenjit
	Acanthamoeba türleri (kirli su)	Kirli lens keratiti
	Toxoplasma gondii (organ nakli)	Doku-organ kistleri, AIDS'te ensefalit

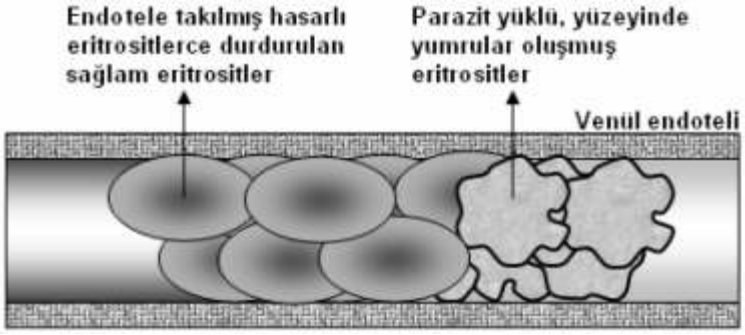


SITMA ETKENLERİ VE ERİTROSİT ÖZELLİKLERİ

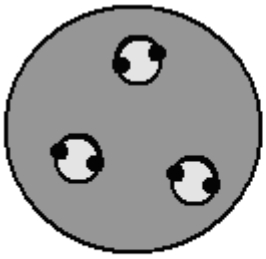
- Parazite özel eritrosit reseptörleri:
  - Plasmodium vivax → Eritrositlerdeki Duffy kan grubu determinantları (Fya, Fyb)
  - Plasmodium falciparum → Eritrositlerdeki glikoporin A
- Orak hücreli anemililer → Plasmodium falciparum'a direnç
- Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği → Sıtmaya direnç
- Eritrosit yaşı:
  - Plasmodium vivax ve Plasmodium ovale → Retikülosit infeksiyonu → Parazitemi %1-2
  - Plasmodium malariae → Yaşlı eritrositler → Parazitemi çok düşük
  - Plasmodium falciparum → Her yaştan eritrosit → Parazitemi %20-40 → En ağır sıtma

SITMA GRANÜLLERİ

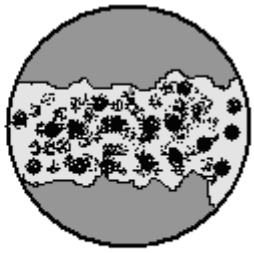
- Parazit, eritrositte aminoasit gereksinimini hemoglobinin globülininden karşılar
- Arta kalan hem (ferri-protoporfirin IX) molekülündeki porfirin halkasını ise yıkamaz → Toksik
- Hem molekülünü boyaya dönüştürür, detoksifiye eder → β-hematin, hemozoin, sıtma pigmenti
- Granüller oluşur:
  - ❖ Plasmodium vivax ve Plasmodium ovale'de **Schüffner** granülleri
  - ❖ Plasmodium falciparum'da **Maurer** granülleri
  - ❖ Plasmodium malariae'de ise **Ziemann** granülleri
- Plasmodium ovale'de granüllenme ring formunda, diğerlerinde ise amiboid formdadır



- **Kalın damla preparasyonu** → Parazitin varlığı kanıtlanır.
- **Periferik yayma** → Parazitin türü belirlenir.



Plasmodium falciparum
(ring formu, walkman kulaklığı)



Plasmodium malariae
(kuşak tarzında trofozoit)

SITMA İLAÇLARININ ETKİ MEKANİZMASI

- **Kinin ve klorokin (K**loro**K**in**)** → **KK**)
  - ❖ Parazitin nükleik asit baz çiftleri arasına girer → DNA sentezini bozar
  - ❖ Parazitin hem detoksifikasyonunu sabote eder; hemozoin oluşumu önlenir → Parazit ölür
- **Primakin (**Pri**M**akin**):** Parazit mitokondriyonlarının fonksiyonlarını bozar → Protein sentezi engeller

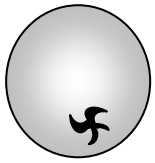
- **Gametosit:**
  - ➢ Plasmodium falciparum gametositlerine **primakin** etkilidir.
  - ➢ Diğer parazitlerin gametositlerine **klorokin** etkilidir.

SITMA TEDAVİSİ

- **Klinik tedavi:** Plasmodium falciparum ve Plasmodium malariae sıtmasında, gebelerde veya kan transfüzyonu ile bulaşan sıtmalarda tedavi → Klorokin
- **Radikal tedavi:** Plasmodium vivax ve Plasmodium ovale infeksiyonunda tüm parazit formları hedeflenir → Klorokin + primakin
- **Klorokin direnci varsa, klorokin yerine**;
  - ❖ Meflokin
  - ❖ Kinin sülfat + tetrasiklin veya doksisiklin veya fansidar (pirimetamin + sülfadoksin)
  - ❖ Diğerleri: Halofantrin, artemisinin, atovakon + doksisiklin

- **Korunma (kemoprofilaksi):** Klorokin direnci yok ise haftada bir klorokin, var ise meflokin ile yapılır. Proguanil ve tetrasiklin diğer seçeneklerdir.
- **Komplikasyonlar:** En ciddi seyir ve komplikasyonlar **Plasmodium falciparum** infeksiyonunda görülür. Serebral sıtma, hiperpireksi, gastrointestinal sistem bozuklukları, aljid sıtma (adrenal yetmezlik), Karasu humması, akut böbrek yetmezliği, organ patolojileri, hipoglisemi, DIC, hipersplenizm, tropikal splenomegali gelişebilir. Tedavi edilmemiş **Plasmodium malariae** sıtmasında, yıllarca (15-20 yıl) süren kronik infeksiyon ve antijenik uyarım nedeniyle kronik böbrek yetmezliği tabloları tanımlanmıştır.

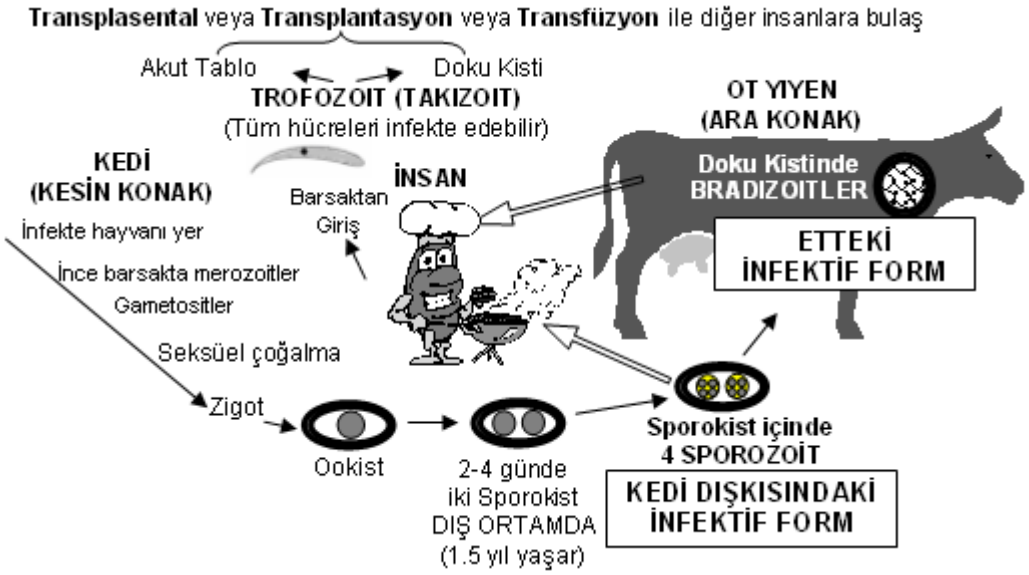
BABESIA TÜRLERİ-BABESİYOZ



- Kenelerin ısırması ile sporozoitler insanlara bulaşır, direkt olarak eritrositleri infekte eder. Eritrositlerin içinde yonca yaprağı gibi dörtlüler oluştururlar.
- **Asplenik, splenektomize ve immünsüpresse** hastalarda veya yaşlılarda ciddi seyreder.
- **Klindamisin**, tedavide ilk seçenektir. Kinin veya klorokin ile kombine edilir.

TOXOPLASMA GONDII-TOKSOPLAZMOZ

- Kedi dışkısı ile kontamine besinlerin yenmesi → Sporozoit
- Ot yiyen hayvan etinin yenmesi → Doku kistinin içlerindeki bradizoitler
- İnsandan insana bulaş:
  - ➢ Tam kan ve lökosit transfüzyonu veya anneden bebeğe transplasental yoldan → Trofozoit
  - ➢ Doku kisti bulunan organ transplantasyonu → Bradizoit
- Parazite karşı immünitede en kritik rolü CD4+ T lenfositler oynar → Salgıladıkları IFN-γ ile parazite karşı etkin bir immün yanıt oluşturulmasını sağlarlar.
- IFN-γ ve IL-2 salınımının bozuk bulunduğu hastalıklarda, örneğin HIV infeksiyonu/AIDS olgularında ağır hastalık tabloları bu nedenledir.



TOKSOPLAZMOZDA KLİNİK TABLOLAR

- **Akkiz toksoplazmoz**: İmmünitesi;
  - Normal: Asemp., lenfadenit, MP raş
  - Defektif: Meningoensefalit, oküler
- **Konjenital toksoplazmoz:**
  - İlk 3 ay ..... Nadir; abortus
  - İkinci 3 ay .. MSS patolojileri
  - Son 3 ay .... Çoğu latent (koriyoretinit)

- **Akkiz (edinsel) toksoplazmoz:**
  - İmmün sistemi normal bireylerde akut toksoplazmoz:
    - Asemptomatik infeksiyon
    - Lenfadenit tipi: Posterior servikal LAP, hepatosplenomegali ve atipik lenfositoz görülür.
    - Döküntülü tip: Makülopapüler veya eritematöz raş görülebilir.
  - İmmünite problemi olanlarda serebral toksoplazmoz:

    Toxoplasma ensefaliti, HIV infeksiyonu/AIDS olgularında en sık görülen fokal merkez sinir sistemi lezyonu nedenidir. Olguların %30'unda gelişir. Aslında **meningoensefalit** tarzındadır. Görüntüleme yöntemleri (BBT, MRI) ile beyinde birden çok odakta **apse benzeri** lezyonlar saptanır.
  - Oküler toksoplazmoz
- **Konjenital toksoplazmoz:**
  - **İlk üç ayda** bulaş olasılığı düşük, malformasyon olasılığı en fazladır, **abortus** ile sonuçlanır.
  - **İkinci üç ayda** bulaşma olasılığı artar; fötusta ensefalit, mikrosefali, hidrosefali, çift taraflı koriyoretinit, epileptik ataklar ve psikomotor gerilik gibi daha çok **merkez sinir sistemi patolojileri** ön plandadır. **Periakuaduktal ve periventriküler vaskülit ve nekrozlar** tipiktir → Hidrosefali gelişir. Beyinde; nodüler veya düz çizgiler şeklinde yaygın, ya da yay şeklinde periventriküler kalsifikasyonlar görülür.

Sabin-Feldman Kompleksi

1. Çift taraflı koriyoretinit (en sık)
2. Hidrosefali
3. Serebral kalsifikasyonlar

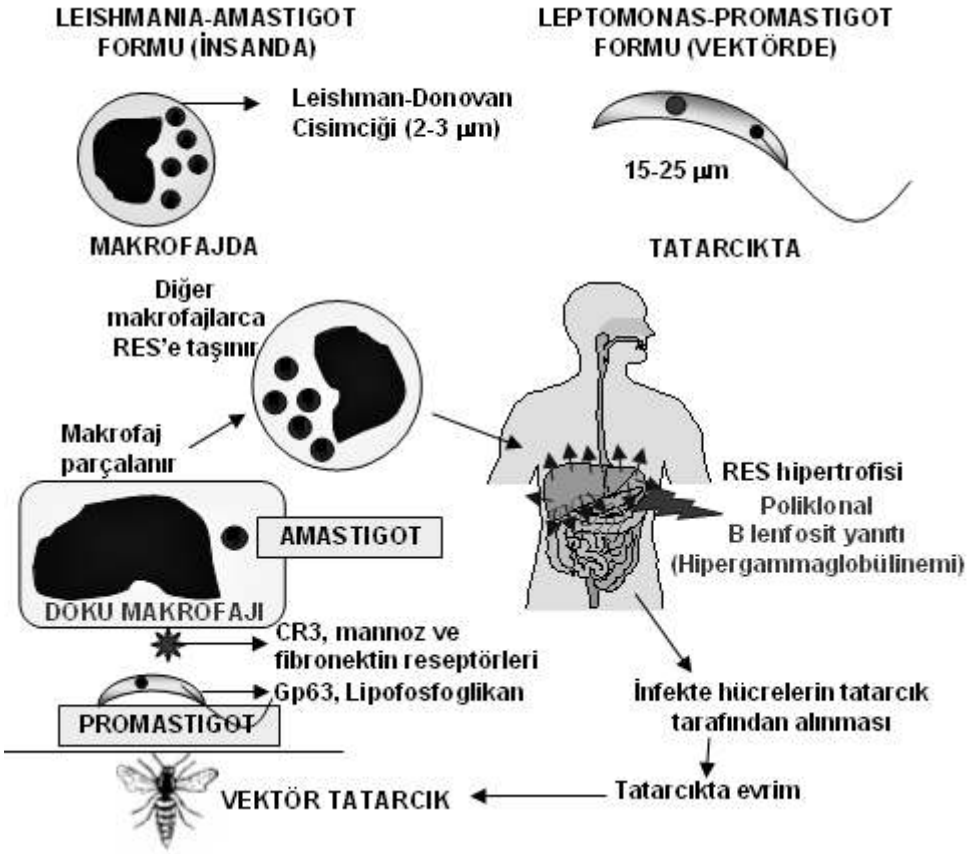
} **Toksoplazmoz triadı**

4. Psikomotor gerilik

- **Son üç ayda** bulaş şanssızlığı en fazladır; ölü doğum ya da merkez sinir sistemi tutulumu nadirdir. Olguların çoğunda (3/4'ünde) latent halde kalır. Doğum sonrasında herhangi bir patoloji belirlenmemiş, latent infeksiyonlu bebeklerde sıklıkla ilk üç yaşta en sık gelişen klinik tablo **koriyoretinittir**.

- **Gebelerde:**
  - Üç hafta ara ile bakılan IgM ve IgG titrelerinde paralel bir artış → Aktif infeksiyon.
  - Tek başına IgG pozitifliği → **IgG avidite testi**.
  - Kordon kanı ve/veya amniyotik sıvıdan **PCR (%100 özgül ve duyarlı)** yapılabilir. **Koriyoretinitte** IgA aranır.
- **Erişkinlerde klasik üçlü tedavi:** Pirimetamin + Folinik asit + Sülfadiazin veya ko-trimoksazol verilir.
- **Gebelerde tedavi:**
  - Gebede akut toksoplazmoz saptanmış, fötal infeksiyon yok: Spiramisin kullanılır.
  - Gebede akut toksoplazmoz saptanmış, fötal infeksiyon var: İlk 16 haftada sülfadiazin verilir.
  - Daha geç gebelik haftalarında ise klasik üçlü tedavi uygulanabilir.

VİSSERAL LAYŞMANYAZ (KALA-AZAR)



KALA-AZAR'DA KLİNİK ÖZELLİKLER
• Günde iki kez yükselen ateş
• Çok büyük, yumuşak, ağrısız dalak
• Kötü progresyon
• Fırsatçı infeksiyonlar (AIDS gibi)

KALA-AZAR'DA LABORATUVAR
• Yüksek ateş (günde birkaç kez)
• Lökopeni, anemi, trombositopeni
• Periferik yaymada monosit içinde etken
• Sedimantasyon hızı çok artmış
• Hipergammaglobülinemi
• Formo-Jel testi pozitif
• Dalak aspiratında etken
• NNN besiyerinde promastigot

- **Tedavide** beş değerli antimon bileşiklerinden pentostam (stiboglukonat), glukantim ve neostibosan veya Amfoterisin-B kullanılır.

AFRİKA UYKU HASTALIĞI (AFRİKA TRİPANOZOMİYAZI)

- Etkeni; Trypanosoma brucei gambiense ve Trypanosoma brucei rhodesiense
- Çeçe sineğinin ısırması ile insanlara bulaşır → **Meningoensefalit** (uyku hastalığı).

TRYPANOSOMA CRUZI-ŞAGAS (CHAGAS, AMERİKAN TRİPANOZOMİYAZI)

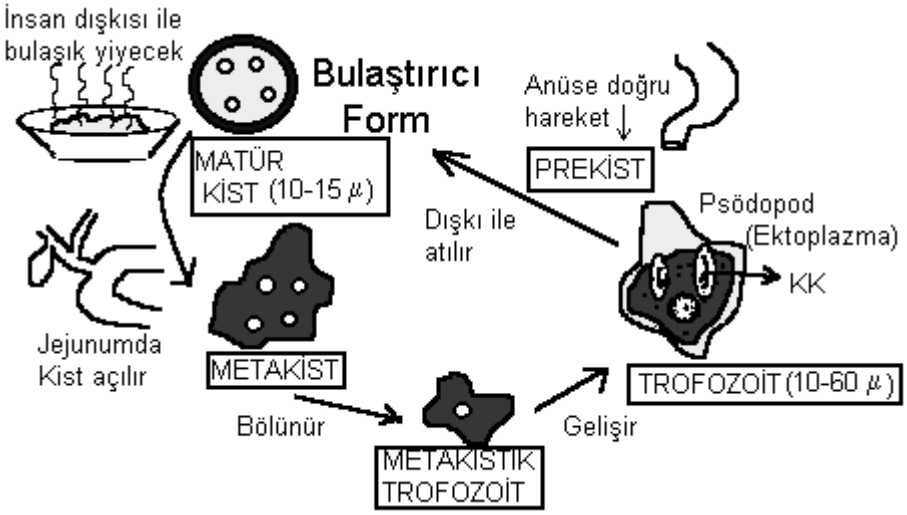
- **Trypanosoma cruzi,** dudak başta olmak üzere yüzdeki cilt ve mukoza birleşme yerlerinden insanı ısıran, kan emici redüvid böcekler (Triatoma infestans, öpen böcek, uçan tahtakurusu) ile insanlara bulaştırılır. Kaşınma ile hasarlı ciltten, mukozalardan ya da konjunktivadan organizmaya alınır.
- **Akut şagas:** Şagom, Romaña belirtisi.
- **Kronik şagas:** Kalp, özefagus ve kolon gibi boşluklu organların kas tonusunu düzenleyen kas ve sinir hücrelerinde sinsi, ancak sürekli ilerleyen bir disfonksiyon söz konusudur.
  - Magakardiyum (kalp yetmezliği en sık ölüm nedenidir).
  - Megakolon ve megaözefagus.

DOĞADAKİ ÖZGÜR AMİPLER
• Naegleria fowlerii → Kirli gölette yüzmek → Amip menenjiti
• Acanthamobea histolytica → Kirli suda kontakt lens yıkama → Keratit

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM PROTOZOONLARI

ENTAMOEBA HISTOLYTICA-AMİBİYAZ

- Entamoeba histolytica, insan kolonunda hastalık oluşturabilir. Bu yetenek, en az 24 adet izoenzimden ibaret **zimodem** enzim sistemine bağlıdır. Bu izoenzimler içinde bazıları, histolitik ve sitotoksik özelliktedir. Apatojen amip türlerinden ayrımında zimodemlerden yararlanılır.



- Kolona erişkin trofozoit olarak ulaşan amipler, nöraminidaz enzimleri ile müsini eritirler.
- Kolon mukus ve mukozasına aderansında; yüzeylerinde bulunan **galaktoz (Gal) spesifik lektin ve N-asetil-D-galaktozamin (GalNAc) spesifik lektin** adezinleri rol oynar. Mukozayı penetre edememiş ve daha öteye gidememişlerse → Semptomatik non-invazif infeksiyon gelişir.
- Hem aktif hareketleri ile hem de içerdikleri katepsin, kollajenaz, fosfolipaz-A gibi proteolitik enzimlerle kolon mukozasını penetre ederler. Bu arada içerdikleri histolitik enzimlerle de konak nötrofillerini lizise uğratırlar. Mukoza içine serbestleşen nötrofil içerikleri, mukozal destrüksiyonun ana nedenini oluşturur → Akut amibik rektokolit (amipli dizanteri). Amipler kolon mukozasında, **muskularis mukozaya** kadar ilerlerler, burayı aşamazlar. Bu nedenle yanlara doğru, kolon eksenine paralel yönde ilerleyen dar ağızlı **krater tarzında**, volkanik ülserler geliştirirler.
- Kolondaki lezyonlardan zaman zaman v.portae yoluyla karaciğere ulaşan amiplerin çoğunluğu karaciğerdeki fagositik hücrelerce tutularak etkisizleştirilir. Çok sayıda amip karaciğer venüllerine oluşmışsa → Karaciğer amip apsesi. Apse daha çok sağ lobdadır ve asellülerdir.
- **İntestinal amibiyaz:**
  - Asemptomatik infeksiyon
  - Semptomatik non-invazif infeksiyon (nondizanterik ishal)
  - Akut amibik rektokolit (amipli dizanteri): Kanlı-mukuslu ishal ile başlar. Genelde (%80-90) ateş ve toksik tablo bulunmaz. Dışkı, kanlı-mukuslu ancak cerahatsizdir. Berrak, parlak kırmızı renkte, kırmızı jöleye benzer görünümdedir. Mikroskopide bol eritrosit ve amip trofozoitleri ve kistleri görülür.
  - Fulminant kolit: Malnütrisyonlularda, gebelerde veya kortikosteroid kullananlarda görülür.
  - Amiboma: Amipli dizanteri kronikleşme eğiliminde bir infeksiyondur. Kronik irritasyon sonucunda kolon halka şeklinde daralır.
- **Ekstraintestinal amibiyaz:**
  - Karaciğer apsesi
  - Akciğer amibiyazı
  - Serebral amibiyaz: Hızla drene edilmelidir. Tek mutlak cerrahi endikasyonudur.
  - Ürogenital amibiyaz
- Karaciğer apsesi veya invazif kolon tutulumu gibi doku amibiyazlarında serolojik testler güvenle kullanılır. **Anti-amip antikorlar** IHA veya EIA ile aranabilir (piyojenik apselerden ayrım).
- **Tedavi:** Amibin yerleşim yerine göre ilaç seçimi yapılır.

- Lümendekilere etkili olanlar: Diloksanid furoat, paramomisin
- Yalnızca barsak duvarına etkili olanlar: Eritromisin, tetrasiklin.
- Barsak lümeni içi hariç tüm dokulara etkili olanlar: Metronidazol.

GIARDIA INTESTINALIS (GIARDIA LAMBLIA)

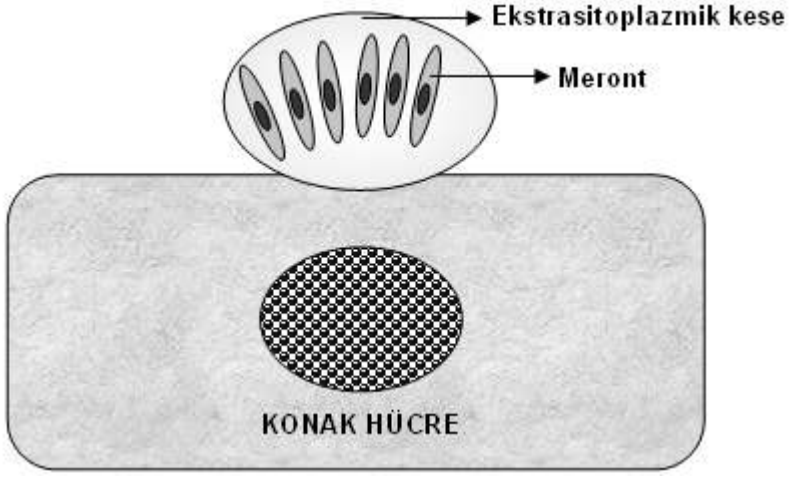
- Kistleri klorlamaya ve mide asitine dayanıklıdır.
- Yutulan kistler duodenumda açılır, trofozoit bölünür ve duodenumdaki intestinal villuslara yapışır.
- Duodenumda yerleştikleri için, fiziksel engelleme ile özellikle yağ emilimini bozarlar. Disakkaridaz enzim yetmezliği de vardır. Dispeptik yakınmalar, sağ hipokondriyum ağrısı ve **yağlı dışkılama** görülür. Safra yolları ve pankreas kanalına da girerek kolesistit ve pankreatite yol açabilir.
- Bazı olgularda, parazitin safra kesesine oturması sonucunda kronik infeksiyon gelişebilir. Bu durum, duodenum divertikülü veya **IgA eksikliği** olanlarda sık karşılaşılan önemli bir problemdir. Safra tubajı veya ip yutturma testi yapılması gereklidir. Bu olgularda sık relapslar görülür.
- Tedavide birinci seçenek **kinakrin**, diğeri ise **metronidazoldür**.

BALANTIDIUM COLI

- Gözle görülecek kadar iridir. Barsakta yaşayabilen **en büyük** ve kesin olarak hastalığa yol açan tek siliyalı (flajellalı) insan protoozonudur.
- Ağzı, **intestinal sistemi** ve anüsü bulunur.
- Domuzlardan insanlara fekal-oral yol ile bulaşır. Amipli dizanteri benzeri bir klinik tablo oluşturur.
- **Tetrasiklinler** ya da metronidazol kullanılır.

CRYPTOSPORIDIUM TÜRLERİ-KRİPTOSPORİYAZ

- Cryptosporidium türleri, intrasellüler protozoonlardır.
- İnsan infeksiyonu → Cryptosporidium parvum
- Ookistler, dış ortama, **klorlamaya dirençlidir**. Su şebekesindeki filtreleri de geçebilirler. Suların bir dakikadan fazla kaynatılması ile bulaş riski ortadan kalkar.



- İnfekte insan veya hayvan dışkılarındaki ookistler su ve yiyeceklerle alınır. Sindirim kanalında açılır. Hareketli sporozoitler intestinal epitel hücrelerine yapışır. Hücrelerin sitoplazması dışında bir kesecik (vakuol) içine alınırlar. İntrasellüler, ancak ekstrasitoplazmik olarak bu kesecik içinde üremeye başlarlar ve merontlar oluşur. Merontlar merozoite ilerleyerek lümene salınır, bir kısmı tekrar konak hücreleri infekte eder, aynı sirkülasyonu izler (**otoinfeksiyon**).

- Dışkı hijyeninin kısmen yetersiz olduğu, immünitesi yeterince gelişmemiş olan yaş grubunda (< 2 yaş) diğer yaşlara oranla daha sık görülür. AIDS başta olmak üzere, ciddi hücresel immünite defekti olan hastalarda görülen en sık **kronik ishal etkenidir**.

AIDS'TE KRONİK İSHAL ETKENLERİ
• Cryptosporidium parvum → %80
• Isospora belli → %10-15
• Microsporidia → %5

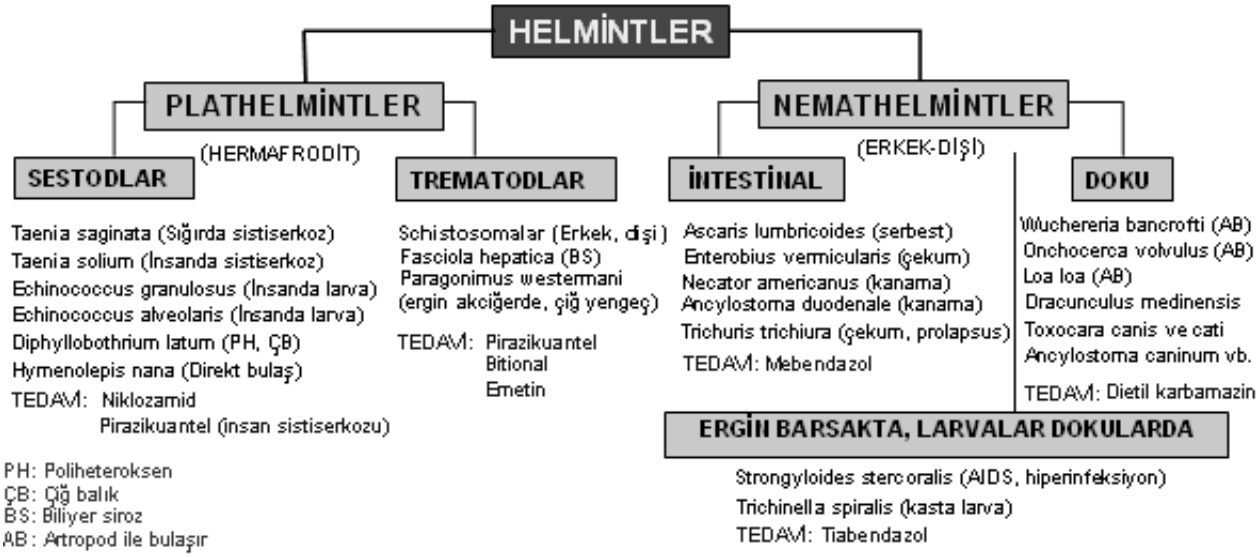
- Tanı → İntestinal biyopsi ve dışkının asite dirençli boyama ile boyanması → Ookistler, ARB (+).
- Tedavi → Paramomisin.

ÜROGENİTAL SİSTEM PROTOZOONU

TRICHOMONAS VAGINALIS

- Ondüle membranı (dalgalı zarı) ve dört flajellası ile dönerek-ileri hareket eder.
- Sadece trofozoiti bilinmektedir; kist formu gösterilememiştir. Anaeroptur, mitokondriyon içermez.
- Asıl bulaş yolu cinsel temastır.
- **Kadınlarda** asemptomatik infeksiyon veya sulu, kötü kokulu, yeşilimsi, köpüklü vajinal akıntı (en sık), kaşıntı (ikinci sık semptom) ve yanma ile tipik bir vajinit tablosu çizer → Servikste noktavi kanamalar → **Çilek serviks**, kolpitis makülaris.
- Tedavi → Metronidazol.

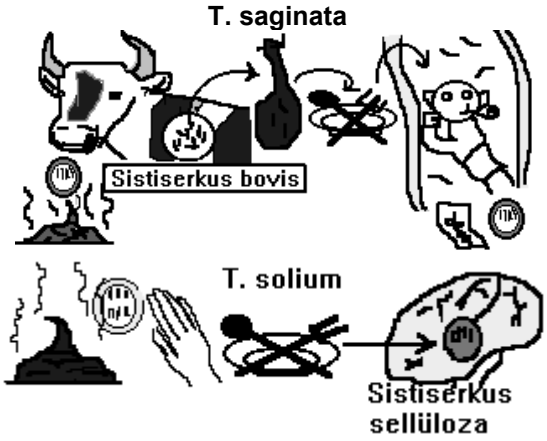
HELMİNTLER



PLATHELMİNTLER

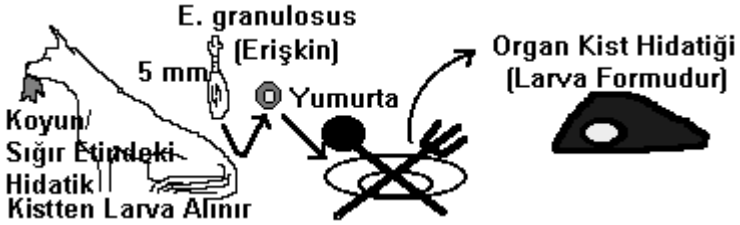
SESTODLAR (ŞERİTLER)

TENYALAR



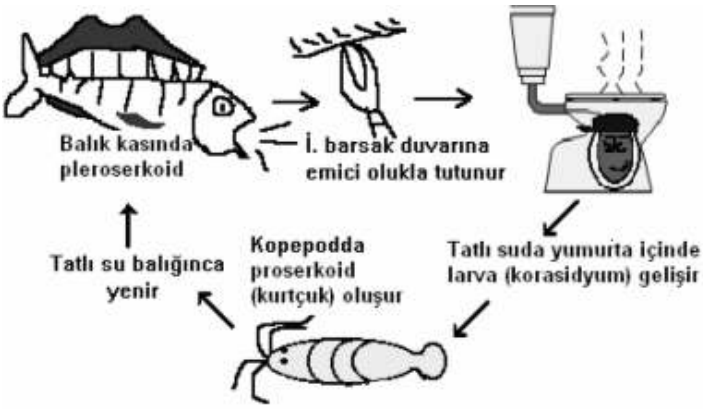
- **Taenia saginata:** Sadece intestinal tutulum var ise tedavide seçilecek ilk ilaç **niklozamiddir**.
- **Taenia solium:** Her zaman insan-insan bulaşı ve dolayısıyla sistiserkus sellüloza riski vardır. Bu nedenle aile tedavisi gerektiren bir parazitozdur.
  - **Sistiserkoz yok ise** tedavide ilk seçenek **niklozamiddir**. Anti-helmint kullanımından iki saat sonra, ölmüş parazitlerin dışarı atılımını hızlandırmak için müshil kullanılmalıdır.
  - **Sistiserkus sellüloza** gelişmiş ise tedavide **pirazikuantel** kullanılır. Pirazikuantel, intestinal emilimi olmayan niklozamidin aksine, oldukça iyi bir intestinal emilime sahiptir. Diğer bir seçenek **albendazoldür**. Başarılı olunamayan olgularda **cerrahi** yöntemlere başvurulur.

ECHINOCOCCUS GRANULOSUS VE ECHINOCOCCUS ALVEOLARIS



- Hastalarda çoğu zaman herhangi bir **yakınma yoktur**. Bazı olgularda ilgili organ lokalizasyonunda künt bir ağrı, allerjik döküntüler, bronşlara açılma sonucunda hemoptizi, nadiren de kist rüptürü sonucunda anafilaktik şok ile ölüm görülebilir.
- Ultrasonografi, kompüterize tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile kist belirlendikten sonra, serolojiye baş vurulur (IHA, EIA). Bunlardan başka, cilt testi (**Casoni**) de tanıda yararlıdır.
- Tedavi gerekiyorsa, cerrahidir. Yavru kistlerin operasyon sırasında yayılımının önlenmesi için, operasyondan 30 dakika önce kist içine **alkol veya %30'luk NaCl** injeksiyonu yapılır. Kist inoperabl ise **albendazol** kullanılır.

DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM



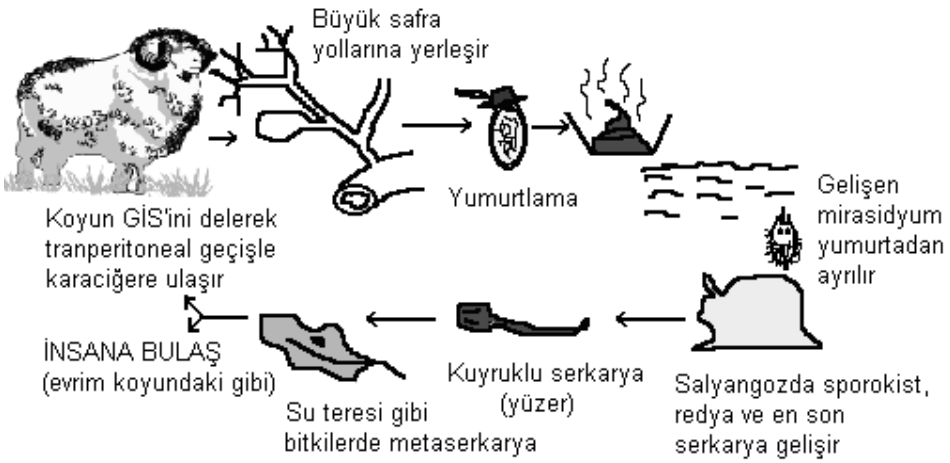
- İnsanda hastalık oluşturan **en uzun** (15-25 m) sestoddur.
- Diphyllobothrium latum'da birden çok ara konak **(poliheteroksen)** söz konusudur.
- B_{12} vitamini eksikliğine yol açar.

HYMENOLEPIS NANA

- Boyları 2-5 cm → Cüce sestod. İnsandaki en küçük, **ara konağa gereksinmeyen** tek sestoddur.
- Bir insanda Çok sayıda sestod → Premunisyon (bir sestod varsa aynı türden ikincisi o insanda bulunamaz) geçersizdir.
- Proglottidler kalın barsakta parçalanır → Dışkıda proglottid bulunmaz, yumurta belirlenebilir.
- Aile tedavisi gerektirir.

AİLE TEDAVİSİ GEREKTİRENLER
• Taenia solium
• Hymenolepis nana
• Enterobius vermicularis

TREMATODLAR (YAPRAKLAR)
SAFRA YOLU TREMATODLARI
FASCIOLA HEPATICA



- Uzun süre (10-13 yıl) safra yollarına mekanik toksik etkide bulunur.

- Karaciğer aralıklı olarak büyür, küçülür (akordiyon karaciğer).
- Sistein proteaz → Eozinofili.
- Kolanjit ve tıkanma sarılığı, biliyer siroz.
- Koyun karaciğeri yiyenlerin de dışkısında yumurta görülebilir (**yalancı parazitlik**).

DICROCOELIUM DENDRITICUM

- Karada yaşayan yumuşakçalarda evrim → Serkarya → Karıncalar → Metaserkarya → Karıncanın yutulması ile son konağa, nadiren insana.
- İnce barsaklardan kan yolu ile karaciğere gelip safra yollarına yerleşir.

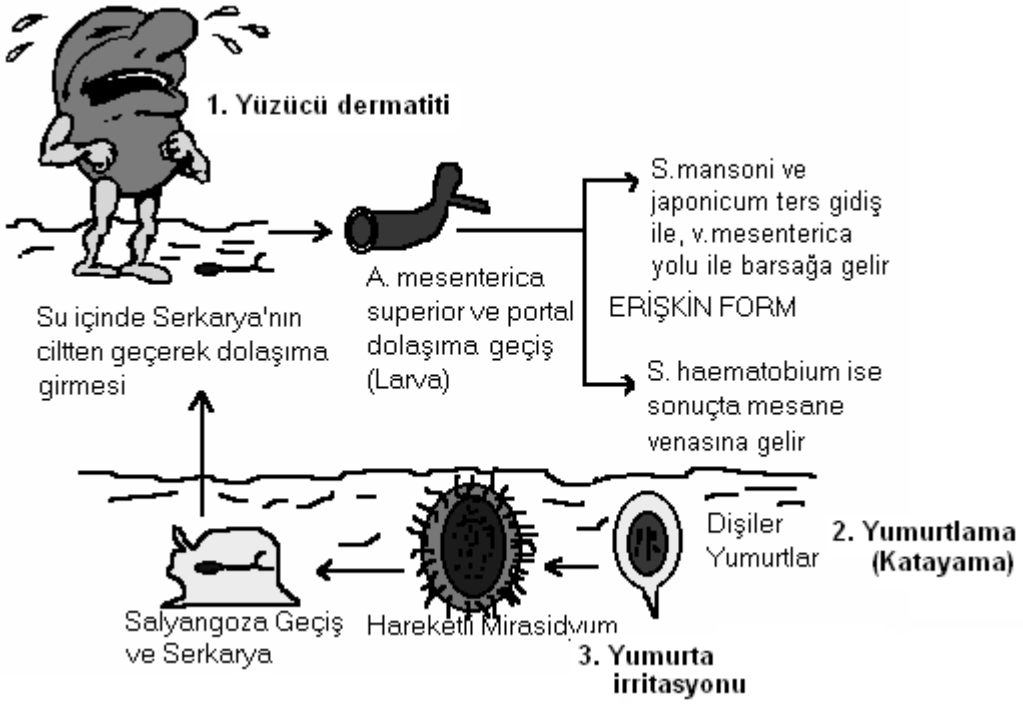
CLONORCHIS SINENSIS

- **Çiğ balıkta** metaserkarya → İnsana bulaşır.
- Safra yollarına yerleşir, safra ile beslenir ve ergin hale gelir.
- **Kolanjiyokarsinomlar**, safra kanal obstrüksiyonlarına ve kolanjit ataklarına neden olabilir.

VENALAR İÇİNDE YAŞAYAN, KAN TREMATODLARI

SCHISTOSOMA TÜRLERİ

- **Schistosoma haematobium:** Mesane venlerine oturur.
- **Schistosoma mansoni:** Inferior mezenterik venlere oturur. Kolonu etkiler. Diğerlerinin aksine tüm organizma doku ve organlarında infeksiyonlara yol açabilir. Yumurtalarının yayılımı ile yumurta lezyonlarına (**organ granülomlarına**) neden olabilir.
- **Schistosoma japonicum:** Superior mezenterik venlere oturur. Genellikle ince barsakları, bazen de kolonu etkiler. Gastrointestinal sistemde hastalık yapar.



- **Schistosoma haematobium** yumurtalarının dikenleri aracılığı ile bulunduğu venülleri delmesi sonucunda hematüri ve dizüri, erişkinlerin venaları tıkaması ile de endofilebitler gelişir → **Terminal hematüri**, mesane yassı epitel kanseri.

- **Schistosoma mansoni** ve **Schistosoma japonicum** nedenli ciddi infeksiyonlarda karaciğerde ortaya çıkan granülom ve fibrozis nedeni ile **portal hipertansiyon** tablosu gelişir. Buna bağlı olarak özefagus venalarında varis, varislerde de rüptür meydana gelebilir. Bu olgularda özefagus varis kanaması, en sık ölüm nedenini oluşturur. Schistosoma mansoni'de sistemik tutulum fazladır, omuriliğin de olaya katılması ile lokalize felçler gelişebilir.

AKCİĞER TREMATODU
PARAGONIMUS WESTERMANI

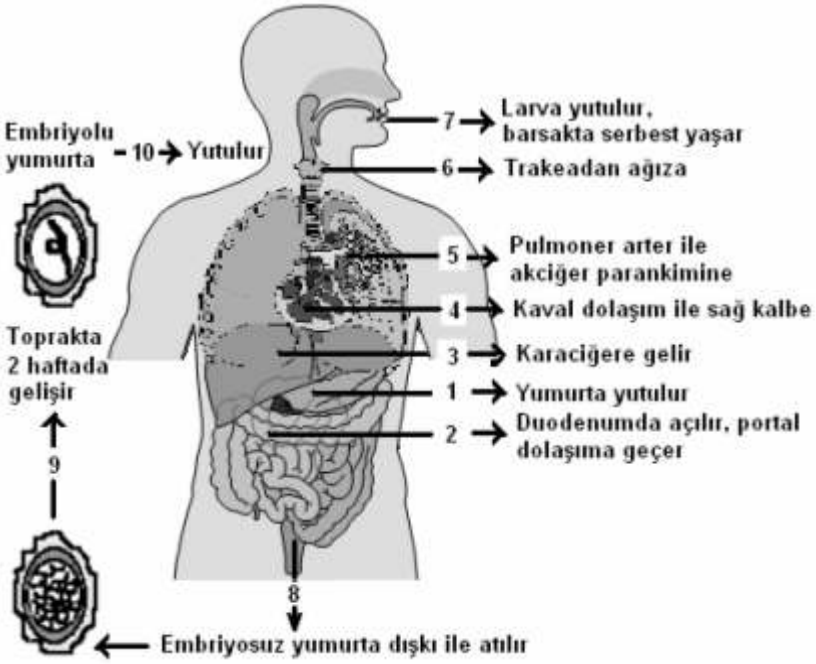
- Poliheteroksen özelliklidir.
- Çiğ yengeçler ile bulaşır.
- Metaserkaryalar ince barsak duvarını delerek **transperitoneal** yoldan diyafragmaya ulaşır, plevral kaviteyi geçer, **akciğer parankimine** ulaşır.
- Tüberküloz, kronik bronşit, bronşiektaziye benzer belirtiler → Kronik öksürük, dispne ve hemoptizi.
- Tanı, balgamda yumurta görümesi ile konur.

NEMATODLAR (YUVARLAK SOLUCANLAR)

İNTESTİNAL NEMATODLAR

ASCARIS LUMBRICOIDES

- İnsanda erişkin formu en büyük olan **intestinal** nematoddur (15-35 cm).



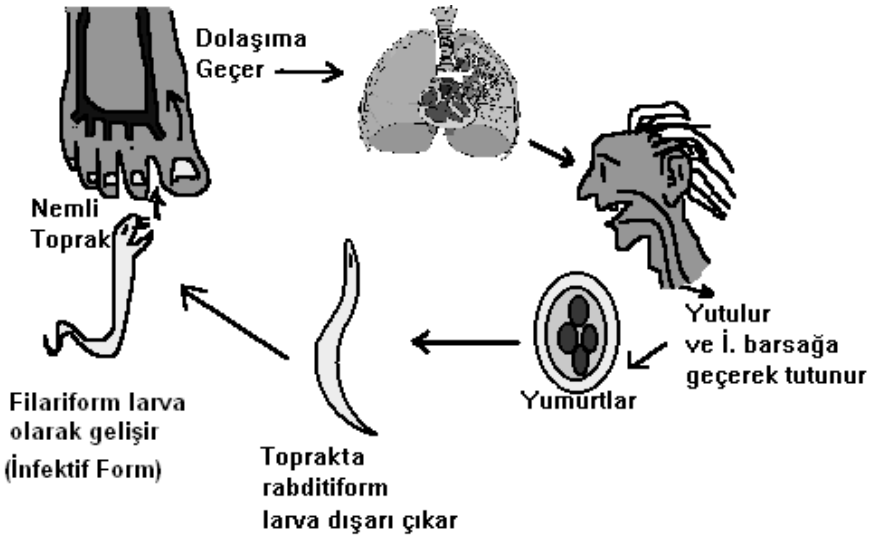
- **Larva seyahatine bağlı klinik tablolar:** Akciğerdeki evriminde, alveolleri geçerken inflamasyona neden olur ve yüksek ateş ile birlikte astmatik solunum görülebilir **(Loeffler sendromu)**.
- **Erişkin forma ait belirtiler:** Olgunlaşma sürecinde **tetrasiklin** kullanılmış ise → İleus, intestinal perforasyon, apandisit ve tıkanma ikteri. Ağız, burun ya da anüsten dışarı çıkması da olasıdır.
- Dışkıda safra ile boyanmış, kenarı girintili-çıkıntılı yumurta görülerek tanınır.
- Başka helmintler veya protozoonlar ile birlikteyse, ilk olarak askariyaz tedavi edilmelidir.

ENTEROBIUS VERMICULARIS

- Dünya'da **en sık görülen helmint** infeksiyonudur.
- Dişi ve erkek, kolona yerleşir ve çiftleşir → Dişi, gece saatlerinde anal bölge cildine yumurtalarını bırakır ve ölür. Yumurtaların içinde altı saatte larva gelişir (bulaştırıcıdır).
- Otoinfeksiyonlara yol açar. Erişkinler kolona (çekuma) göç ederek mukozayı penetre ederler ve buraya tutunurlar. Erkek ve dişi çiftleşir.
- Tersil infeksiyon (**retro-infeksiyon**):
  - Kadın genital bölgesi → Tubal granülomlar, vulvar kaşıntılı lezyonlar, PID.
  - Üretra → Enterik bakterileri mesaneye ulaştırabilirler → Kronik sistit.
- Dışkıda yumurta saptanamaz. **Selofan-bant yöntemi** kullanılır.

ANCYLOSTOMA DUODENALE, NECATOR AMERICANUS (KANCALI KURTLAR)

- **Klinik özellikler:**
  1. Cildin delinme dönemine bağlı olarak **allerjik dermatit**,
  2. Alveolleri geçerken **pulmoner belirtiler** (askariyazdaki gibi allerjik pnömoni),
  3. **İntestinal fazda** bulantı, kusma ve ishal ile birlikte **kanama** görülür. Her bir erişkin, antikoagülan sekrete ederek villus kapillerlerinden sürekli kan emer. Süregen kanama nedeniyle **hipokrom mikrositer** anemi (demir eksikliği) gelişir. Bu kanama, parazit sayısı ile orantılı olmak üzere önemli düzeylere varabilir. Kronik infeksiyonlarda, daha çok çocuklarda davranış bozukluğu ve mental-fiziksel retardasyon gelişebilir. Ancylostoma duodenale daha ağır bir tablo çizer.



TRICHURIS TRICHIURA

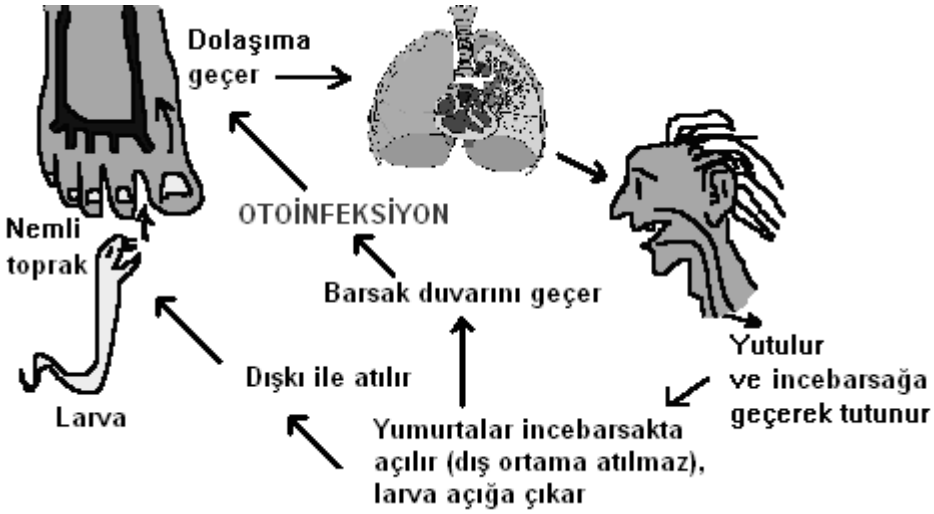
- Limon şeklinde, safra ile boyanmış yumurtası vardır.
- Kamçı şeklindedir. İnce baş kısımları ile kolon mukozasına gömülerek erişkin forma gelişir.
- Rektuma kadar yayılım gerçekleşen ağır olgularda **prolapsus ani** gözlenebilir.

İNTESTİNAL VE DOKU NEMATODLARI

STRONGYLOIDES STERCORALIS

- İnsan barsağında hastalık yapan **en küçük nematoddur**.
- Yumurta ince barsakta açıldığı için dışkıda larva görülebilir.

- Taenia saginata, solium: Dışkıda yumurtası ve proglottidler görülür.
- Hymenolepis nana: Dışkıda sadece yumurtası görülür, proglottid görülmez.
- Strongyloides stercoralis: Yumurta barsakta açılır, dışkıda larva görülür.



- İmmünite sorunu → Disseminasyon → **Hiperinfeksiyon**. Parazit dolaşıma geçerek organ belirtilerine neden olur. Akciğer (bronkospazm), karaciğer, kalp ve beyne yerleşir. Tüm sekresyonlar infeksiyözdür, larva içerir.

TRICHINELLA SPIRALIS

HEM LARVA HEM ERİŞKİN
• Taenia solium
• Strongyloides stercoralis
• Trichinella spiralis

TRİŞİNELLOZ
• Adale içine yerleşim • Vaskülit • Psikoz, meningoensefalit • Tanı → Kas biyopsisi

DOKU NEMATODLARI

WUCHERERIA BANCROFTI (FİLARYAZ)

- Sivrisinekleri ile bulaştırılır.
- Larvalar lenfatiklere gelir → Erişkin → Dişi gece mikrofilaryaları doğurur → Gece periferik yayması.
- Lenf nodlarındaki erişkin → Kronik inflamasyon ve proliferasyon → Elefantiyaz.

LOA LOA

- Geyik sineği ile bulaş.
- Erişkinler cilt altında dolaşırlar → Calabar Ödemi.
- Deri altında ve konjunktivada hareketli erişkinlerin görülmesi tipiktir → Mikrofilaryalar gündüz saatlerinde kana dökülür → Öğle saatlerinde alınan periferik yayma ile tanı konur.
- %50-70 **eozinofili** vardır.

ONCHOCERCA VOLVULUS

- Siyah renkli nehir sivrisinekleri ile bulaşır.
- Erişkinler → **Granülomatöz cilt lezyonları** gelişir.
- Mikrofilaryalar → Keratir → Nehir körlüğü.
- Tedavide erişkinler için DEK, mikrofilaryalara ise **ivermektin** etkilidir.

DRACUNCULUS MEDINENSIS

- Küçük su kabuklularının yutulması ile insanlara bulaşır.
- Dişisi en uzun (1.2 m'ye kadar) nematoddur → Lezyonların su ile temas etmesi halinde dişilerden salınan larvalar suya karışır.
- Cilt lezyonlarından **çubukla**, oldukça uzun erişkin dişiler çıkarılır. Bu sırada kopmaları halinde anafilaksi gelişebilir.

LARVA MIGRANS

Visseral larva migrans → Toxocara canis (köpek dışkısı ile bulaşır), Toxocara cati (kediden bulaşır).
Kutanöz larva migrans → Ancylostoma caninum (köpek) ve Ancylostoma brasiliense (kedi etkeni).